

Contribution à l'étude
de l'activité de "toxines" staphylococciques
sur l'évolution
d'une mycobactériose expérimentale
chez la souris

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 15 Décembre 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Michel AURELLE

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 30 Avril 1939, à PRIVAS (7)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1964

Contribution à l'étude
de l'activité de "toxines" staphylococciques
sur l'évolution
d'une mycobactériose expérimentale
chez la souris

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 15 Décembre 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Michel AURELLE

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 30 Avril 1939, à PRIVAS (7)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1964

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires M. J. LEPINE, Membre de l'Institut.
M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Doyen M. J.-F. CIER.
Assesseurs MM. M. LEVRAT et L. REVOL.

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND,
MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

PROFESSEURS

Clinique urologiqueMM.	CIBERT.	Clinique chirurgicale or- thopédique et trauma- tologiqueMM.	CREYSSSEL.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Bey- ruth).	Clinique carcinologique ..	DARGENT.
Clinique neuro-psychiatri- que et hygiène mentale	DECHAUME.	Anatomie pathologique ..	GUICHARD.
Chimie organique et toxi- cologie	CHAMBON.	Pathologie générale et ex- périmentale	GIRARD Paul.
Clinique chirurgicale P ..	WERTHEIMER.	Anatomie	LATARJET.
Clinique médicale B	PAUPERT- RAVAULT.	Pathologie chirurgicale ..	PEYCELON.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT	Clinique médicale D	GIRARD Marcel.
Clinique médicale C	CROIZAT.	Pathologie médicale	VACHON.
Chimie biologique et médi- cale	ENSELME.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Clinique chirurgicale A ..	MALLET-GUY.	Radiologie	PAPILLON.
Pharmacie galénique	REVOL.	Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge .	JEUNE.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	GONIN.
Médecine du travail	BOURRET.	Bactériologie	MONNET.
Clinique médicale A	LEVRAT.	Physiologie et pathologie obstétricales	BANSSILLON.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.	Physiologie B	CHATONNET.
Botanique et cryptogamie .	NETIEN.	Clinique endocrinologique .	GUINET.
Clinique chirurgicale C ..	BERTRAND.	Clinique de chirurgie ortho- pédique	TRILLAT
Chimie analytique phar- maceutique	BADINAND.	Clinique stomatologique .	FREIDEL.
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON.	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles .	MARION
Médecine légale et déon- tologie	ROCHE.	Matière médicale et légis- lation pharmaceutique .	Joseph
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.	Histologie et embryologie .	DORCHE.
Clinique d'oto-rhino-laryn- gologie et d'audio-pho- nologie	MOUNIER- KUHN.	Chimie	DUMONT Louis.
Clinique ophtalmologique .	PAUFIQUE.	Physiologie A	PERROT.
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et aller- gologie	THIERS.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire .	CIER J.-F.
Clinique de pneumo-phti- siologie	BRUN.	Clinique de chirurgie car- diaque	PERRIN J.
		Clinique des maladies in- fectieuses	MICHAUD Pierre
		Biologie médicale et phar- macodynamie	X...
		Clinique gynécologique ..	X...
		Thérapeutique	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM.	BERGER.
Bactériologie		BERTOYE.
Neuro-chirurgie		MANSUY.
Chimie générale et pharmaceutique		COLLET.
Clinique de pédiatrie et puériculture		SARROUY.
Hygiène et climatologie		LACROIX.
Clinique chirurgicale propédeutique		LIARAS.
Neuro-chirurgie		LECUIRE.
Médecine générale		REVOL.
Thérapeutique chirurgicale		GOINARD.
Pharmacie chimique et Pharmacologie		CIER André.
Médecine générale		PONT Maurice.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Anatomie pathologique	FEROLDI.
Physique biologique	MORET.
Botanique et cryptogamie	ODDOUX.
Chimie analytique	de SOLLIERS.
Médecine générale	DESPIERRES.
Médecine du travail	TOLOT.
Parasitologie	GARIN.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

Chimie biologique	MM. CREYSEL Roger.	Anesthésiologie	MM. MICHEL.
Hygiène	THIVOLET.	Pédiatrie et puériculture ..	FRANÇOIS.
Electro-radiologie	PINET.	Chirurgie générale	MICHOULIER.
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT.	Dermatologie	COLOMB.
Chirurgie générale	DESCOTES.	Médecine générale	LAMBERT.
Pathologie expérimentale ..	JOUVET.	Médecine générale	FRIES.
Physique biologique	PEYRIN.	Pédiatrie	GILLY.
Anatomie pathologique ..	TOMMASI.	Médecine générale	ROBERT.
Electro-radiologie	BUFFARD.	Anatomie	BOUCHET.
Médecine générale et thé- rapeutique	LEJEUNE.	Pédiatrie	BETHENOD.
Stomatologie	de MOURGUES F.	Immunologie, sérologie, hé- matologie	GERMAIN.
Maladies infectieuses	NAUSSAC.	Pédiatrie	LARBRE.
Chirurgie générale	REBOUILLAT.	Chirurgie générale	SOUSTELLE.
Pédiatrie	ROMAGNY.	Médecine générale	VIALA.
Médecine générale	DELAHAYE.	Bactériologie, parasitologie, virologie	VINCENT.
Anesthésiologie	DELEUZE.	Pneumo-phthisiologie	KALB.
Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique	GIRAUD.		

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Hématologie	MM. FAVRE-GILLY.	Biologie médicale et phar- macodynamie	MM. FAUCON.
Histologie et embryologie ..	GIROD.	Physiologie	FLANDROIS.
Chimie biologique	GRAS.	Bactériologie	VIALIER- RAYNARD.
Chimie analytique	MALLEIN.		
Hygiène	RIFFAT.		

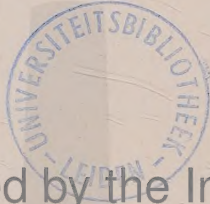
AGREGES EN EXERCICE

Ophtalmologie	MM. BONAMOUR.	Orthopédie	MM. FAYSSE.
Médecine légale	COLIN.	Oto-rhino-laryngologie ..	GAILLARD.
Chirurgie générale	de MOURGUES Georges.	Médecine générale	GARDE.
Médecine générale	DEVIC.	Ophtalmologie	HUGONNIER.
Obstétrique	DUMONT Martial.	Chirurgie générale	MARET.
Urologie	DURAND.	Médecine générale	MORNEX.
Chirurgie générale	FRANCILLON.	Médecine générale	NORMAND.
Chirurgie générale	SAUBIER.	Médecine générale	PERRIN André.
Neuro-psychiatrie	SCHOTT.	Stomatologie	DUMAS.
Neuro-chirurgie	ALLEGRE.	Obstétrique	GARMIER.
Electro-radiologie	CHASSARD.	Médecine générale	NOEL.
		Orthopédie	SCHNEPP.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. MONNET ; *Assesseurs* : MM. BERTOYE,
DESPIERRES et VIALIER-RAYNARD

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA FEMME

**L'amour qui nous unit a été pour moi
une aide inestimable.**

A MON FILS

Joie récente de notre foyer.

A MON PERE ET A MA MERE

Je leur dois beaucoup.
Que ce travail soit à leurs yeux une
preuve de mon amour filial.

A MES SŒURS

A MON ONCLE

Qu'il trouve en ce modeste travail
l'expression de ma très grande affec-
tion.

A TOUS LES MIENS

A MES BEAUX-PARENTS

Dont j'ai pu apprécier la droiture et
la grande bonté.

A TOUS MES AMIS

A TOUS MES CAMARADES DE PROMOTION

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNET

Professeur de Bactériologie

Il nous a fait l'honneur de nous accueillir dans son laboratoire et d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre respect et de notre profonde gratitude.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTOYE

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse, je vous en exprime ma gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DESPIERRES

Je vous remercie d'avoir bien voulu siéger dans ce jury.

Soyez assuré de ma vive reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VIALLIER-RAYNARD

Il a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse, et nous a guidé à chaque instant dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-GÉNÉRAL INSPECTEUR BORON

*Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

A MONSIEUR LE MÉDECIN-GÉNÉRAL CAMELIN

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL GROSSETETE

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A MONSIEUR LE MÉDECIN-LIEUTENANT-COLONEL FELIX

*Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Chef du Service de Médecine
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

A MONSIEUR LE MÉDECIN-LIEUTENANT-COLONEL ROUMAGNOUX

*Médecin spécialiste des Hôpitaux Militaires
Chef du Service de Pneumo-Phtisiologie
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT FREYRIA

Médecin des Hôpitaux Militaires

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT QUINOT

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT PIROLLET

A MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE LACOSTE

À NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET NOS HÔPITAUX DE LYON
ET À NOS ÉLÈVES MÉDECINS ET PHARMACIENS ÉTUDIANTS

Dans l'enseignement quotidien a été
posé avec le profit de tant d'années.

A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE DES MYCOBACTÉRIES
DE L'INSTITUT PASTEUR

Nous le remercions bien vivement
d'avoir effectué les travaux de labora-
toire.

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ A L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL

INTRODUCTION

La première pénétration du bacille tuberculeux vivant dans l'organisme entraîne une série de lésions et de modifications biologiques qui constituent la primo-infection. Par cette primo-infection, le sujet acquiert d'une part, un état d'allergie ou d'hypersensibilité tuberculinique, d'autre part une immunité de surinfection.

— L'allergie est l'aptitude du sujet tuberculisé à réagir précocement et avec une vivacité particulière à l'arrivée de nouveaux bacilles ou à l'apport de tuberculine. Elle se traduit en clinique, par la manifestation papulo-œdémateuse, dans les 48 heures qui suivent l'intradermo-réaction de Mantoux chez les sujets tuberculeux. Cette réaction est le résultat d'anticorps qualifiés de sessiles. Ces anticorps sont fixés sur les cellules lymphoïdes.

— L'immunité de surinfection ne se confond pas avec l'allergie, bien qu'elle l'accompagne habituellement. Elle consiste dans une aptitude accrue de l'organisme à freiner la pullulation des bacilles, puis à les détruire. Cette prémunition ou immunité de surinfection repose sur l'existence d'anticorps tissulaires.

La primo-infection passée, il peut se produire de nouvelles infections par le bacille tuberculeux. Les bacilles de ces réinfections peuvent avoir une origine endogène, venant de lésions de primo-infection où ils ont pu rester vivants ; ils peuvent aussi avoir une origine exogène venant de l'extérieur. Ainsi des lésions tuberculeuses apparemment guéries ou du moins stabilisées présentent parfois de nouvelles poussées évolutives. Ces réactivations sont évidemment dues à une nouvelle contamination par les bacilles tuberculeux. Mais de nombreuses constatations cliniques tendent à montrer que ces réactivations coïncident ou font suite à d'autres affections. Parmi ces affections

il faut citer la survenue de staphylococcies, qu'il s'agisse de staphylococcies généralisées, ou le plus souvent de staphylococcies localisées de type cutané (acné, furoncles, anthrax par exemple).

On peut se demander quel est le rôle exact de ces staphylococcies ? Nous savons qu'au cours de l'évolution de la maladie tuberculeuse, il faut tenir compte de certains facteurs modifiant le système réticulo-endothélial. Parmi ces facteurs, il est permis de se demander si ces staphylococcies n'entraîneraient pas une déficience de l'immunité qui expliquerait la nouvelle contamination par le bacille tuberculeux.

M. le Professeur VIALIER, tant au laboratoire de bactériologie de la Faculté de Médecine, qu'au service des mycobactéries de l'Institut Pasteur, s'est beaucoup intéressé aux différents facteurs pouvant modifier l'évolution d'une tuberculose humaine ou expérimentale.

Dans le cadre de ces recherches il a bien voulu nous confier l'étude de l'activité possible de la toxine staphylococcique sur l'évolution de la maladie tuberculeuse. En fait, nous nous proposons d'envisager si cette toxine staphylococcique augmente ou non le pouvoir pathogène des mycobactéries. Bien entendu, cette étude ne sera qu'expérimentale ; elle intéressera la souris. Avant d'aller plus loin, nous devons apporter des restrictions à ce terme de « toxine ». Pour nous, cette « toxine » n'est qu'un produit de sécrétion générale des staphylocoques ; ceci dans le but de nous rapprocher le plus possible des conditions cliniques. Lors d'une staphylococcie humaine, ces germes sécrètent des produits doués de propriétés toxiques, mais il ne s'agit pas de la véritable toxine staphylococcique qui, elle, s'obtient dans des conditions de culture bien précises : milieux de culture enrichis (hydrolysate de caséine), atmosphère de CO₂ en particulier. D'autre part, nous n'avons pas tenu compte de l'entérotoxine staphylococcique. Pour plus de commodité, nous continuerons à employer le terme de « toxine » dans la suite de notre exposé, mais en insistant bien sur le fait qu'il ne s'agit que d'un produit de sécrétion générale des staphylocoques.

Nous ne prétendons pas, au cours de ce travail, apporter des conclusions définitives. Nous voudrions simplement présenter

des résultats d'une expérimentation souvent incomplète, qui ne pourra que servir de base à des recherches ultérieures, en particulier à l'utilisation des toxines des entérobactéries.

Avant d'aborder notre expérimentation proprement dite, nous nous proposons d'envisager les chapitres suivants :

— Rappel de l'immunité non spécifique due aux mycobactéries.

— Les animaux utilisés et la technique générale de l'expérimentation.

— Les mycobactéries utilisées et leur voie d'introduction.

— La préparation de la « toxine » staphylococcique.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL DE L'IMMUNITE NON SPECIFIQUE DUE AUX MYCOBACTERIES

Touchant de près ou de loin l'étude que nous nous sommes fixée, nous devons rappeler certaines données expérimentales qui entrent dans le cadre de l'immunité non spécifique due aux mycobactéries. En effet, l'allergie tuberculinique et l'immunité de surinfection ne résument pas toutes les manifestations immunitaires qui succèdent à l'entrée des mycobactéries dans un organisme vivant. En plus des deux phénomènes précédents, on parle souvent d'hétéro-allergie existant naturellement chez des sujets tuberculeux, ou chez des organismes infectés par des mycobactéries. Cette hétéro-allergie trouve de multiples exemples en pathologie humaine ; qu'il nous suffise de rappeler la sensibilisation à de nombreux médicaments survenant chez des sujets tuberculeux, avec une fréquence bien supérieure à celle rencontrée chez des sujets subissant la même thérapeutique, pour de toutes autres affections. Il y a aussi le syndrome des tuberculoses para-gangliennaires décrites par J. BRUN et qui englobe les manifestations oculaires, articulaires, plus accessoirement cutanées, survenant chez des sujets allergiques à la tuberculine.

Quelques exemples empruntés à la pathologie expérimentale illustreront mieux cette allergie non spécifique.

— En 1931, Paul BORDET reproduisit des phénomènes d'allergie non spécifique par inoculation intra-péritonéale d'une suspension de colibacilles tués par la chaleur, à des cobayes préalablement inoculés avec du B.C.G. La mort des animaux traités survient 6 à 10 heures après l'inoculation avec hypertrophie des ganglions épiploïques et congestion diffuse du foie.

— En 1933, H. BARUK montra que les cobayes tuberculeux sont très sensibles à l'injection sous-cutanée d'exotoxine neurotrope colibacillaire ; le cobaye sain n'éprouve qu'un état de sommeil transitoire, alors que le cobaye tuberculeux présente un état de torpeur, des paralysies, puis la mort.

— De même BORREL montra que dans un pourcentage élevé de cas, les cobayes tuberculeux réagissent à la malléine comme à la tuberculine. La lépromine et l'extrait d'actinomycètes se comportent d'une façon identique (Gougerot et Walker).

Tous ces phénomènes indiquent donc que, sous l'influence des mycobactéries, il y a des modifications immunitaires au sens large, car ces germes injectés excitent le système réticulo-endothélial. Nous savons, qu'à côté de facteurs humoraux tels le complément et le lysozyme, ce système réticulo-endothélial constitue, par son activité phagocytaire, la majeure partie de l'immunité anti-bactérienne. En particulier ce système réticulo-endothélial conditionne la résistance ou l'hypersensibilité des animaux de laboratoire à l'injection d'endotoxine. Ainsi FIELD, HOWARD et ROWLEY s'intéressèrent au problème de l'augmentation de la résistance aux infections déterminées par les endotoxines extraites de bacilles gram négatif, et ses relations avec le système réticulo-endothélial. L'administration préalable d'endotoxine est en effet capable d'augmenter la tolérance des animaux à des doses léthales d'endotoxines homologues ou hétérologues. Cette augmentation de la tolérance est observée dans les conditions où se produit également une stimulation très marquée de la fonction phagocytaire.

Mycobactéries et infections toxiques et microbiennes

De tous ces problèmes ayant trait à l'immunité non spécifique due aux mycobactéries, nous ne retiendrons que ceux concernant plus spécifiquement les mycobactéries et les infections toxiques et microbiennes.

D'une façon générale, le B.C.G., mais aussi les nombreuses autres mycobactéries non pathogènes sont capables d'exalter la fonction phagocytaire des cellules du système réticulo-endothélial des souris et, par conséquent, de protéger l'animal vis-à-vis des infections microbiennes. Au cours des exemples que nous allons donner, nous verrons qu'il n'en va pas de même pour les toxines microbiennes ; bien au contraire, à la suite du B.C.G., les souris deviennent plus sensibles à l'action de l'endotoxine.

— En 1952, NINI et DE SANCTIS MONALDI ont montré que les cobayes sont bien plus résistants au bacille de Bang, lorsqu'ils ont reçu du B.C.G. C'est ainsi que l'injection de B.C.G. immédiatement ou un mois avant l'infection brucellienne par voie

intra-péritonéale, confère au cobaye une résistance indiscutable contre l'infection subaiguë créée. On assiste non seulement à une diminution significative de la mortalité, mais aussi à une élimination ou une destruction plus rapide du bacille de Bang dans l'organisme. Ainsi l'ensemencement du sang ou de rate de cobayes infectés par les *Brucellæ* est presque toujours positif ; au contraire, les cultures effectuées à partir de cobayes prémunis par le B.C.G., puis infectés par les *Brucellæ*, sont rarement positives.

— DUBOS et collaborateurs, dans le même ordre d'idée, observèrent les effets favorables du B.C.G. sur les infections produites par des staphylocoques pathogènes. La vaccination par le B.C.G. accroit la résistance de la souris à l'infection due aux staphylocoques pathogènes. L'effet protecteur contre l'infection se manifeste par un temps de survie plus long et, aussi, par le fait qu'un plus petit nombre de staphylocoques sont découverts dans les organes des souris infectées. Ces deux types d'effets étaient encore évidents 10 semaines après la vaccination par le B.C.G. Un effet protecteur semblable fut d'ailleurs obtenu avec l'injection intra-péritonéale ou sous-cutanée de *Mycobacterium Fortuitum*.

— BIOZZI, HALPERN et leurs collaborateurs étudièrent, après vaccination par le B.C.G., la tolérance des souris aux infections toxiques et microbiennes. Les endotoxines employées sont une suspension de *Salmonella Typhi* et un lypopolyoside purifié d'*E. Coli*. L'animal traité réagit de deux façons différentes, selon qu'il est infecté par *Salmonella Enteritidis* vivante ou par les endotoxines. Avec *S. Enteritidis*, les souris sont plus résistantes lorsqu'elles ont été traitées par le B.C.G. Au contraire, elles deviennent cent fois plus sensibles à l'action de l'endotoxine. Le marquage du système réticulo-endothélial par le chrome 51 montre que l'élimination de ce germe du sang circulant est deux fois plus élevée chez la souris traitée par le B.C.G. De même l'élimination de l'endotoxine marquée au phosphore 32 est plus rapide chez la souris traitée par le B.C.G.

Cette augmentation de la vulnérabilité des animaux aux endotoxines survient au 12^e jour après l'injection du B.C.G.,

à un moment où l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial se trouve stimulée au maximum.

On connaît d'ailleurs, depuis les travaux de Burnet (1931), cette grande vulnérabilité aux endotoxines des animaux traités par le bacille tuberculeux, par rapport aux animaux sains.

Poursuivant leurs travaux, Biozzi et Halpern montrèrent non seulement, l'activité protectrice du B.C.G. sur l'infection à *Salmonella Enteritidis* chez la souris, mais aussi de nombreuses bactéries pathogènes pour l'homme (*Grass Bacillus*, *Myc. Chelonensis*). Ce rôle protecteur n'est d'ailleurs pas l'apanage du seul B.C.G., de nombreuses bactéries non pathogènes sont aussi capables d'exalter la fonction phagocytaire du système réticulo-endothélial.

Cette exaltation de la fonction phagocytaire du système réticulo-endothélial fut mise en évidence par Biozzi dans une étude consacrée à « l'activité du système réticulo-endothélial au cours de l'infection tuberculeuse expérimentale ». Cet auteur mit au point une méthode qui permet d'apprécier quantitativement l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial chez diverses espèces animales, la souris en particulier, en se basant sur l'étude de l'épuration sanguine et de l'accumulation dans les organes de particules de carbone de dimension donnée, injectées par voie veineuse. Cet auteur étudia ainsi l'activité granulopexique du système réticulo-endothélial chez la souris infectée expérimentalement, soit par le B.C.G., soit par la souche virulente H37 RV. La souris infectée avec le bacille tuberculeux présente rapidement une augmentation considérable de la fonction du système réticulo-endothélial. Même dans le cas des animaux infectés avec la souche virulente H 37 RV et au stade terminal de leur maladie, l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial reste plus élevée que la normale. L'augmentation de l'activité du système réticulo-endothélial qui peut atteindre chez les animaux infectés par le B.C.G., jusqu'à sept fois la valeur normale, s'explique par l'augmentation de la taille du foie et de la rate qui sont responsables de cette activité. Biozzi suggère que dans le cas de l'infection tuberculeuse, l'augmentation globale de l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial est plutôt parallèle à l'accroissement du nombre des cellules participant normalement à la phagocytose des particules.

Ces quelques références bibliographiques qu'il nous a paru utile de citer, démontrent, s'il en était encore besoin, le rôle protecteur du B.C.G. et des mycobactéries non pathogènes vis-à-vis des diverses infections bactériennes. Elles mettent, d'autre part, en évidence ce que nous avons qualifié d'hétéro-allergie dans la maladie tuberculeuse.

Tous ces problèmes ont été résumés par MOULIN, en 1962, dans sa thèse consacrée à « L'étude de l'immunité non spécifique provoquée par l'inoculation de mycobactéries à l'animal ». Mais il nous a été difficile de recueillir de nombreuses références sur l'activité possible de la « toxine » staphylococcique, ou de tout autre toxine, sur l'évolution de la tuberculose expérimentale. Ces références existent certainement ; elles nous ont échappé partiellement. C'est peut-être une des raisons pour lesquelles M. le Professeur Viallier a bien voulu nous confier ce travail.

Nous devons cependant signaler deux types d'expérience : celles de NYKA et DUBOS.

— En 1956, NYKA consacra une étude au « Renforcement de la résistance à la tuberculose chez des souris infectées expérimentalement avec *Brucella Abortus* ». Pour cet auteur, les souris infectées avec *B. Abortus* sont plus résistantes aux bacilles tuberculeux que les souris témoins. La souche avirulente 19 assure une meilleure protection que la souche 2308. La résistance de ces animaux au *Myc. Tuberculosis* se manifeste par des symptômes cliniques plus légers, des lésions moins sévères dans les poumons et un temps de survie plus long. Le mécanisme qui conditionne la résistance n'est pas connu, mais l'hypothèse d'une action inhibitrice des phagocytes d'animaux infectés par la *Brucella* sur le développement des bacilles tuberculeux est formulée.

Les conditions d'expérimentation de Nyka étaient les suivantes :

— Certaines séries d'animaux recevaient la *Brucella* par voie intra-nasale, d'autres par voie sous-cutanée ou intra-veineuse.

— *Myc. Tuberculosis* était injecté par voie intra-veineuse de 4 à 8 semaines après la *Brucella*.

Cette expérience nous montre donc le rôle protecteur d'une infection bactérienne vis-à-vis de la tuberculose expérimentale chez la souris. Mais son rôle protecteur se manifeste uniquement si l'inoculation du bacille tuberculeux survient 1 ou 2 mois après l'infection bactérienne ; donc nécessité d'un intervalle de temps relativement long entre les deux infections.

— DUBOS, la même année, étudia « Les modifications de la sensibilité de la souris aux infections bactériennes ». Des souris reçoivent en intra-péritonéale un des produits suivants ayant une activité endotoxique : vaccin de la coqueluche, suspension de *Klebsiella Pneumoniæ* ou un lyposaccharide préparé à partir de *Salmonella typhosa*. Les animaux sont ensuite injectés en intra-veineuse avec des cultures virulentes de staphylocoques coagulase +, ou avec des bacilles tuberculeux bovins, ou avec des bacilles de Friedlander. Les effets du traitement avec le matériel endotoxique sur la résistance aux bacilles de Friedlander, au staphylocoques, aux B.K. bovins sont jugés, en observant la mortalité chez les animaux infectés, et en déterminant quantitativement le nombre de bactéries vivantes dans les organes à différentes époques suivant l'infection. Dubos remarqua alors que les souris recevant la dose infectante des cultures vivantes (staphylocoques, B.K. bovins), quelques heures après avoir reçu le matériel endotoxique, étaient beaucoup plus sensibles habituellement à l'infection que les animaux non traités. A l'opposé, les souris inoculées à une période plus tardive étaient beaucoup plus résistantes à l'infection que les animaux non traités.

Cette expérience confirme et complète à la fois les travaux de Nyka :

— Elle les confirme en montrant qu'un délai important (1 à 2 mois) entre la pénétration du matériel endotoxique et l'injection du produit virulent conditionne la résistance de l'animal à l'infection.

— Elle les complète en montrant que l'injection immédiate du produit virulent après le matériel endotoxique, conditionne la sensibilité de l'animal à l'infection.

C'est en quelque sorte le même type d'expérience que nous nous proposons de refaire : matériel endotoxique (toxine staphylococcique) et produit virulent (mycobactéries) seront injectés dans des délais très courts, comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

CHAPITRE II

CHOIX DES ANIMAUX ET TECHNIQUE GENERALE D'EXPERIMENTATION

Choix des animaux

La souris présente l'avantage d'être à la fois réceptive aux mycobactéries et aux staphylocoques. Nous ne reviendrons pas sur les nombreux travaux qui permirent de considérer la souris comme un animal de laboratoire utile pour la réalisation d'une tuberculose expérimentale. NOUFFLARD et BERTAUX, en 1956, conclurent, après une série d'expériences d'inoculation à la souris et d'inoculation au cobaye : « L'avantage essentiel de la souris sur le cobaye est la rapidité de développement de lésions décelables macroscopiquement, et la facilité de la confirmation microscopique de la présence du bacille de Koch, en deux ou trois semaines ».

Par ailleurs, les mycobactéries atypiques possèdent, pour cet animal, une activité pathogène, alors que les mêmes souches inoculées au cobaye se montrent dénuées de toute virulence. Cette distinction est particulièrement nette, si l'on tient compte, non pas de la constitution de lésions macroscopiques ou même histologiques, mais de ce que l'on peut appeler « la virulence bactériologique », c'est-à-dire la persistance et la multiplication des mycobactéries inoculées à l'intérieur des viscères de l'animal.

Toutes les races de souris ne sont point également réceptives à la tuberculose expérimentale. Certains animaux présentent une résistance certaine au B.K. D'où l'intérêt de n'utiliser que des races de souris sélectionnées pour leur sensibilité stable et régulière à la tuberculose. En outre, ces animaux ont acquis une grande résistance à certains germes qui, autrefois, ravageaient les élevages (*typhi murium* par exemple). A titre purement indicatif, nous signalerons les souches : Swiss, CFW, ML C3 HC, et Strong 1. Pour notre part, nous avons utilisé les souches : Swiss, ML et Vienne.

Petits détails pratiques : toutes nos séries étaient placées dans des bocaux de verre. Le marquage des animaux se pratiquait par une incision au niveau de l'oreille. Ainsi, dans un même

bocal, les souris qui n'avaient reçu que les mycobactéries gardaient leurs oreilles intactes, alors que celles inoculées avec les mycobactéries et la « toxine » staphylococcique se voyaient privées de leur oreille droite.

Technique générale d'expérimentation

Nous procédions habituellement par séries de dix animaux.

- I. — CES SOURIS REÇOIVENT TOUTES UNE INJECTION INTRA-PÉRITONÉALE DE 0,5 ML D'UNE SUSPENSION DE MYCOBACTÉRIES DILUÉE AU 1/100°. (*C'est-à-dire 1 mgr de culture pure diluée au 1/100°*).

A noter cependant que, pour nos deux premiers lots, nous avons utilisé la voie intra-veineuse. Dans un chapitre ultérieur, nous envisagerons, d'ailleurs, le problème de la voie d'introduction des mycobactéries.

- II. — TROIS JOURS APRÈS CETTE PREMIÈRE INJECTION, LES ANIMAUX SONT REPRIS ET PARTAGÉS EN DEUX LOTS, CHACUN DE CINQ :

— Le premier lot servira de témoin.

— Le deuxième lot d'animaux (auxquels nous coupons l'oreille droite) reçoit 3 fois, à 3 jours d'intervalle, 0,1 ml de « toxine » staphylococcique, par voie sous-cutanée, au niveau de la patte postérieure droite. Nous avons ainsi utilisé 3 « toxines ».

Afin de maintenir ces deux lots d'animaux dans des conditions identiques d'expérimentation, en même temps que les souris traitées recevaient la « toxine », les souris témoins recevaient par la même voie 0,1 ml de sérum physiologique.

- III. — POUR CHACUN DE CES LOTS ET POUR CHAQUE ANIMAL NOUS ÉTUDIONS :

— La survie moyenne.

— L'examen direct des viscères.

— Les résultats des cultures de ces viscères.

a) *La survie moyenne :*

Certains animaux atteints de la maladie expérimentale sont morts spontanément ; d'autres ont été sacrifiés à la fin de l'expérimentation. Le mode d'exitus de la souris est porté sous la forme de l'abréviation « M », signifiant morte, et « S », sacrifiée. La durée de survie en jours est également notée.

b) *L'examen direct des viscères :*

Quel que soit le mode de mort de l'animal, une autopsie est pratiquée. Rate, reins, poumons sont prélevés aseptiquement et broyés chacun dans un mortier. Le broyat obtenu est divisé en deux parties.

La première part est destinée à la recherche des bacilles après coloration par le Ziehl-Neelsen. Pour chacun de ces examens directs le résultat pourra être nul ou positif, ce qui nous permet de chiffrer les résultats par 0, 1, 2 ou 3 :

- 0 dans le cas où tous les examens directs sont négatifs.
- 1 pour un seul examen positif.
- 2 pour deux examens positifs.
- 3 dans le cas où les B.K. sont retrouvés à la fois dans la rate, les reins et les poumons.

L'addition de ces résultats pour un même lot d'animaux nous donne l'indice total des examens directs.

c) *Les cultures :*

Le reste du broyat destiné aux cultures est à son tour divisé en deux parties, l'une est traitée par l'acide sulfurique, l'autre par le cyclohexanium. On a en effet remarqué que certaines mycobactéries sont détruites par l'acide sulfurique, d'autres par le cyclohexanium, mais la sensibilité des mycobactéries est différente à ces deux agents chimiques, d'où l'intérêt de ce double traitement.

L'ensemencement est pratiqué sur milieu de JENSEN.

Les cultures sont alors placées à l'étuve à 37°, sous papier noir de façon à éviter l'action de la lumière. Après 45 jours, on recherche les colonies bactériennes obtenues par ces cultures et les réponses positives sont alors notées. Les milieux ne pré-

sentant pas de colonies visibles à ce premier examen sont remis à l'étuve. Après 105 jours, les cultures restées sans résultat sont soumises à un nouvel examen et les résultats négatifs correspondant à l'absence de bacilles sont alors seulement inscrits dans les tableaux.

Tout comme pour les examens directs, nous déterminons un indice général de culture, mais ici, il va de 0 à 6, étant donné que chaque organe est cultivé sur un milieu traité par l'acide et, sur un autre milieu, traité par le cyclohexanium.

Cette méthode d'expérimentation, qui n'utilise que des lots minimes d'animaux, nous permet ainsi d'objectiver les différences ou les similitudes entre des animaux qui n'ont reçu que la mycobactérie (animaux témoins) et ceux qui ont reçu cette mycobactérie plus une toxine staphylococcique (animaux traités). Par le truchement des indices d'examen direct et de culture, nous pouvons nous rendre compte du rôle aggravant ou non de la toxine staphylococcique sur la tuberculose expérimentale. Ainsi, dans le cas où les indices des animaux traités sont supérieurs à ceux des témoins, nous pourrions conclure au rôle aggravant de la toxine staphylococcique vis-à-vis de la mycobactérie.

CHAPITRE III

LES MYCOBACTERIES UTILISEES

Rappel de la classification des mycobactéries

Le genre *mycobacterium* est un des plus vastes de la bactériologie, mais il est aussi à l'origine de nombreuses confusions depuis l'isolement à partir de produits pathologiques, de mycobactéries autres que le bacille tuberculeux. Nous nous arrêterons à la classification suivante proposée par M. Viallier dans un article consacré à l'étude bactériologique de trois souches de *Mycobacterium Aquæ*.

Mycobactéries à l'origine de la tuberculose de l'homme et de certains animaux vertébrés

Ce sont essentiellement : *Myc. Tuberculosis* var. *hominis* et *Myc. Tuberculosis* var. *bovis*, germes acido-alcool-résistants, poussant lentement sur des milieux artificiels spéciaux et non chromogènes. De plus, ces germes inoculés au cobaye ou à la souris provoquent l'évolution d'une tuberculose expérimentale avec développement de lésions macroscopiques, puis mort de l'animal après un délai de survie plus ou moins bref.

Les mycobactéries non tuberculeuses

Outre *Myc. lepræ*, responsable de la lèpre humaine, et *Myc. lepræ murium*, responsable de la lèpre du rat, nous pouvons distinguer deux grands groupes :

A. — MYCOBACTÉRIES RETIRÉES DE PRODUITS PATHOLOGIQUES ET PARFOIS PATHOGÈNES POUR L'HOMME ET LES ANIMAUX.

Ces germes, inoculés au cobaye par voie sous-cutanée, sont incapables de provoquer une tuberculose expérimentale type Villemin. Chez la souris, leur activité pathogène se traduit par

la persistance, plusieurs mois après l'inoculation, dans les poumons, la rate, et plus accessoirement les reins, de bacilles décelables par l'examen direct et cultivables par ensemencement sur milieu de Jensen.

La distinction de ces germes vis-à-vis des mycobactéries tuberculeuses consiste :

— dans l'existence d'une pigmentation jaune ou orangée des colonies sur milieu de Jensen ;

— dans une activité biochimique particulière :

— mise en évidence de niacine : test de KONNO ;

— réduction des nitrates en nitrites : test de VIRTANEN.

Ainsi, habituellement, *Myc. tuberculosis bovis* donne un test de la niacine négatif et ne réduit pas les nitrates en nitrites.

L'ensemble de ces mycobactéries non tuberculeuses correspond à plusieurs espèces différentes :

a) *Myc. Kansalii*.

Ce germe, très proche du bacille tuberculeux humain, est à l'origine de pneumopathies à images et à évolution pseudo-tuberculeuse, résistantes aux antibiotiques. La caractéristique essentielle de ce germe est que ses cultures anciennes présentent une pigmentation jaune.

b) *Myc. Aquæ*.

Cette espèce comprend plusieurs types de mycobactéries dont les cultures sur milieux solides sont d'emblée pigmentées en jaune. Selon la présence ou non d'uréase, on distingue les groupes I et II.

c) *Myc. du groupe Avium*.

Ces mycobactéries, qui donnent des colonies grasses non chromogènes se dissociant facilement, comprennent :

— *M. avium*, responsable de la tuberculose des oiseaux.

— *M. suis*, isolé du porc.

— *M. paratuberculosis* ou bacille de JOHNE, responsable de l'entérite hypertrophiante paratuberculeuse des bovidés.

B. — GROUPE DES MYCOBACTÉRIES DITES « PARATUBERCULEUSES ».

Ces espèces ont pour caractéristique essentielle de se cultiver rapidement (en 2 à 3 jours) sur des milieux même peu favorables, comme la gélose glycinée. S'y rangent par exemple : *M. phlei*, *M. fortuitum*, *M. balnei*.

Pour notre expérimentation, nous avons utilisé les souches suivantes :

- *M. tuberculosis* var. *hominis* : souche B.
- *M. kansasii* : souches Aba., Sim., Ib., Fer., Char., Gor.
- *M. aquæ* : souches Ramb., EV 40.

Toutes ces souches provenaient de produits pathologiques humains, qu'il s'agisse d'expectoration de sujets porteurs de pneumopathies chroniques à mycobactéries atypiques, ou de suppurations cutanées ou ganglionnaires de l'enfant. Par contre, la souche EV 40 provenait de la thélite nodulaire de la vache laitière. Toutes ces souches sont entretenues en laboratoire par repiquages successifs ; ceci pouvant expliquer, dans certains cas, une diminution de leur virulence.

Voie d'introduction des mycobactéries

Différentes voies d'inoculation peuvent être utilisées pour réaliser l'infection tuberculeuse chez la souris, mais elles ne présentent pas toutes la même valeur. Nous avons employé la voie intra-veineuse et, surtout, la voie intra-péritonéale.

a) *La voie intra-veineuse* :

L'utilisation de cette voie se fait par l'intermédiaire des deux veines superficielles visibles latéralement à la base de la queue de l'animal. Cette voie facile à utiliser présente l'avantage de permettre d'introduire jusqu'à 2 cc dans les veines de l'animal. Malgré la simplicité de cette méthode, c'est la voie intra-péritonéale que nous avons utilisée dans la majorité des cas.

b) *La voie intra-péritonéale :*

Cette voie fut particulièrement étudiée par BOCQUET et NÈGRE. Pour ces auteurs, ce serait « la voie d'inoculation la plus sûre, la souris étant très sensible à ce mode d'inoculation ». L'injection se pratique en un seul temps, malgré le risque de perforer une anse intestinale. Cette voie s'est révélée sans danger puisque très peu de nos animaux sont morts dans les suites immédiates de l'injection. L'inoculation intra-péritonéale provoque une infection d'évolution beaucoup plus lente que l'infection provoquée par voie veineuse. En plus, cette voie présente un intérêt particulier chez la souris grise où les veines sont beaucoup moins apparentes.

Chacune de nos injections, tant intra-veineuse qu'intra-péritonéale, correspondait à 0,5 ml d'une dilution de mycobactéries au 1/100°.

Effets pathogènes des mycobactéries chez la souris

La tuberculose expérimentale de la souris peut se juger de plusieurs façons, soit en étudiant la léthalité des animaux, soit en relevant les lésions anatomo-pathologiques provoquées par l'inoculation, soit enfin en recherchant la présence des bacilles dans divers viscères de l'animal inoculé. Cependant tous ces résultats sont fonction non seulement des mycobactéries utilisées, mais encore de leur voie d'introduction. Les mycobactéries atypiques ayant été utilisées dans la majorité de notre expérimentation, aussi envisagerons-nous les conséquences de leur inoculation à la souris, tant par voie intra-veineuse qu'intra-péritonéale. Ces conclusions seront empruntées à la thèse de Martinet, consacrée à l'étude de l'activité des mycobactéries chez la souris.

a) *Résultats de l'inoculation de Myc. Kansasii par voie intra-veineuse :*

Ce germe, qui se rapproche beaucoup du bacille tuberculeux vivant, présente une virulence certaine pour la souris par voie intra-veineuse. La maladie expérimentale se propage par voie

hématogène. Les viscères contenant le plus souvent des bacilles sont, par ordre décroissant : la rate, le poumon, le rein. La proportion importante de souris mortes après l'inoculation de ces mycobactéries confirme l'existence d'une virulence certaine de ces souches.

b) *Résultats de l'inoculation de Myc. Kansasii par voie intra-péritonéale :*

L'utilisation de la voie intra-péritonéale entraîne des résultats comparables lorsque l'on cherche à étudier l'infection expérimentale de la souris par Myc. Kansasii. Il y a toujours des mycobactéries présentes au niveau du poumon, de la rate et plus rarement des reins des animaux inoculés.

c) *Pour Myc. Aquæ, les résultats sont différents selon les types de germes étudiés. Toujours d'après Martinet :*

— Certaines souches Aquæ type I, isolées de suppurations ganglionnaires d'enfants, manifestent, mais à un degré moindre que Myc. Kansasii, une certaine activité pathogène pour la souris. A l'autopsie, on constate que rate et poumon contiennent fréquemment des bacilles ; mais il est nécessaire de sacrifier les souris, car ces souches n'entraînent pas de lésions mortelles pour l'animal.

— La souche EV 40 présente une activité pathogène certaine pour la souris inoculée par voie intra-péritonéale. Les germes sont retrouvés au niveau du poumon et de la rate, voire même des reins.

— Les souches non virulentes, saprophytes aquæ I ou II accompagnant les suppurations chroniques d'une autre origine, se révèlent dénuées de toute activité pathogène pour la souris.

Nous n'insisterons pas sur ces effets pathogènes des mycobactéries chez la souris ; nous aurons la possibilité de les étudier et de les vérifier au cours de notre expérimentation, étant donné que chacune de nos séries comporte des animaux témoins qui ne reçoivent qu'une injection de mycobactéries.

CHAPITRE IV

LA TOXINE STAPHYLOCOCCIQUE

Dans notre introduction, nous avons indiqué les restrictions apportées au terme de « toxine ». Par la méthode de préparation que nous allons décrire, nous n'avons pas cherché à obtenir une exotoxine protéique, mais bien un produit de sécrétion générale des staphylocoques. Ce produit, comme nous le verrons, possédait d'ailleurs certaines propriétés de la véritable toxine.

Choix des staphylocoques

Tous les staphylocoques ne sont pas toxinogènes. Non seulement il existe des différences dans l'activité des toxines isolées, mais certains staphylocoques ne produisent pas du tout de toxine.

Nous avons utilisé six souches de staphylocoques, de provenance humaine, arbitrairement numérotés de I à VI. Ces souches nous ont été données par l'Institut Pasteur de Lyon : quatre provenaient de lésions superficielles et cutanées (acné, furoncle), une de pleurésie purulente, une autre d'ostéomyélite.

Les caractères cultureux de ces six souches peuvent se schématiser de la façon suivante :

— Dans tous les cas, il s'agissait de staphylocoques dorés de provenance humaine.

— Pousse de ces germes sur milieu de Chapman avec décoloration de ce milieu par fermentation de la manite ; phénomène observé au bout de 24 heures d'étuve.

— Production d'une protéinase liquéfiant la gélatine entre le 2^e et le 8^e jour de pousse.

— Fermentation des glucides, en particulier le galactose.

— Production d'un enzyme coagulant le plasma en moins de 24 heures ; vérification faite en utilisant du plasma de lapin dilué au 1/5^e.

— Pouvoir hémolytique de ces germes constaté par le halo d'hémolyse visible lors de l'ensemencement sur gélose au sang (gélose au sang de cheval).

— Pouvoir pathogène expérimental chez la souris dans le cas présent, bien que l'animal de choix fut le lapin. L'inoculation intra-veineuse de ces germes entraîne un amaigrissement rapide de l'animal et sa mort entre le 8^e et le 12^e jour de l'expérience. L'autopsie met en évidence de très nombreuses lésions rénales à type d'abcès. Du point de vue histologique, l'abcès est entouré par une trame de tissu conjonctif infiltré de nombreux polynucléaires. Le centre est formé par du tissu de nécrose avec des débris de noyaux et des polynucléaires altérés. Les staphylocoques, soit forment un amas dense ayant l'aspect d'un grain, soit sont disséminés dans les tissus nécrotiques. Autour de l'abcès, se groupent de nombreuses lésions de glomérulo-néphrite avec nécrose des cellules tubulaires et congestion des glomérules et capillaires sanguins. Il est à remarquer que ces lésions sont absolument identiques à celles observées chez le lapin.

Préparation de la « toxine »

Les six souches ainsi isolées et étudiées sont ensuite ensemencées sur flacon d'eau peptonée ordinaire et placées à l'étuve. Nous n'avons donc ni utilisé des milieux enrichis, ni une atmosphère de CO₂. Neuf jours d'étuve sont nécessaires pour obtenir le produit que nous qualifions de « toxine ». Au delà du 10^e jour d'étuve, une culture de staphylocoques s'appauvrit en « toxine », alors qu'elle ne cesse de s'enrichir en produits d'autolyse microbienne gênants pour la suite de l'expérimentation.

Après que s'est écoulé le temps de culture, il faut séparer les microbes du milieu contenant la « toxine ». Pour les milieux liquides utilisés, deux procédés étaient possibles : la centrifugation ou la filtration. La centrifugation rapide et prolongée fut écartée, étant donné les grandes quantités de culture à traiter. La filtration s'effectue sur bougie Chamberland L3. La conservation de la « toxine » se faisait à la glacière. Même dans ces conditions, une toxine perd à peu près la moitié de son activité au bout de six mois, ce qui nous obligea à renou-

veler nos échantillons de « toxine » au cours de l'expérimentation.

N.B. — Nous devons cependant signaler que nous avons groupé par deux les « toxines » isolées, si bien que, partis de six souches de staphylocoques, nous aboutissons à trois « toxines » : A, B, C.

Cette technique nous offrait l'avantage de sa simplicité. Mise à part l'absence de milieux enrichis et d'atmosphère de CO₂, c'est celle qu'utilisa SCHWARTZ en 1936, dans sa thèse consacrée à l'étude de la toxine staphylococcique. A titre de comparaison, nous indiquerons deux études récentes consacrées à la production de toxines hautement actives et dans un temps beaucoup plus réduit.

-- MYASAKI et TAKARABE obtiennent une toxine staphylococcique de titre élevé en 48 heures, par culture sous atmosphère normale de la souche toxigène en ballons de 500 cc contenant 150 cc de milieu et en soumettant les ballons à une agitation horizontale. L'addition de sucres favorise la toxinogénèse à condition que ceux-ci soient fermentés par les staphylocoques

— ZALAY, KISS et DOBLAS produisent en fermentateur une toxine hautement active. Ces auteurs obtiennent ainsi des rendements reproductibles en toxine staphylococcique dans le bouillon de Lingood à 1 % d'hydrolysate de levure, le bouillon étant complété par 0,03 % de sulfate de magnésium et 0,2 % de PO₄H₂K. Le bouillon a étéensemencé avec un inoculum agité durant 6 heures ; le taux de sucre a été corrigé à la 5^e heure de la fermentation pour le porter à 3 grs par litre. Pendant la première heure, on insuffle dans le milieu de culture un mélange de 0,25 litre de CO₂ et 0,5 litre d'O₂ par minute. La fermentation ainsi conduite a permis d'obtenir toujours un taux de 4.000 doses minimales hémolytiques par cm³, de la 6^e à la 8^e heure.

Nos « toxines » isolées, une question se posait. S'agissait-il vraiment d'un produit virulent ? Nous étions bien partis de staphylocoques pathogènes, mais toujours, d'après Schwartz, « ni les caractères de culture, ni la provenance, ni l'activité pathogène d'un germe ne les désignent comme devant produire une toxine active ». En effet :

— La provenance des souches humaines ou animales ne permet pas de déterminer la valeur toxigène d'un germe. Il y aurait à peu près équivalence de virulence entre les souches humaines et animales.

— Les staphylocoques dorés ne sont pas seuls à produire une toxine. Certains staphylocoques blancs sécrètent une toxine très active. Burnet a même signalé que la culture d'une souche dorée en atmosphère de CO₂ donnait naissance à des variantes blanches stables, toxigènes elles-mêmes et présentant tous les caractères de leur souche originelle, sauf la pigmentation.

— Certains staphylocoques, sans action sur la gélatine, se sont montrés toxinogènes.

— La fermentation des glucides ne peut-elle aussi servir de critère sur l'aptitude des germes à produire une toxine active.

— Le pouvoir hémolytique lui-même, qui est une des caractéristiques de la toxine, n'est pas un critère absolu. Certains auteurs observèrent fréquemment des souches dont les colonies ne sont pas hémolytiques dans des conditions de culture imparfaites et qui se révèlent toxigènes quand la culture est faite dans des conditions convenables (en particulier atmosphère de CO₂). L'inverse est d'ailleurs valable.

— Le pouvoir pathogène expérimental des staphylocoques toxigènes est aussi très variable. Ainsi, certains germes très toxigènes sont très faiblement pathogènes en expérimentation animale.

Caractères des « toxines » isolées

Malgré tous les critères de pathogénécité de nos staphylocoques utilisés, nous ne pouvions pas conclure obligatoirement à la virulence des « toxines » isolées. Seule, l'étude soignée des filtrats obtenus pouvait nous donner des renseignements sur leur virulence.

Classiquement, la valeur d'une toxine staphylococcique se jug sur son triple pouvoir : nécrosant, léthal, hémolytique. Dans une étude bien approximative, nous avons essayé de rechercher ces propriétés pour nos différents filtrats.

1) *Le pouvoir nécrosant.*

Cette action nécrosante est mise en évidence par injection intra-dermique de toxine chez le lapin blanc. Il s'agit d'un phénomène local dont l'action est proportionnelle à l'activité de la toxine.

Après un rasage soigneux et un lavage à l'eau tiède des poils d'un des flancs de l'animal, nous injectons 0,5 cc de « toxine » staphylococcique en intra-dermique au centre d'un carré dessiné sur la peau au crayon à bille. Vingt-quatre heures après, nous observons une plaque œdématiée d'un centimètre de diamètre en moyenne remplacée peu à peu par une croûte noire tombant au bout d'une dizaine de jours.

2) *Le pouvoir léthal.*

Classiquement, le lapin inoculé par voie intra-veineuse se révèle comme étant l'animal de choix pour étudier le pouvoir léthal d'une toxine staphylococcique. Si, dans notre expérimentation, nous avons utilisé des souris pour déterminer le pouvoir léthal de nos « toxines », c'est que nous voulions savoir exactement les lésions qu'elles déterminaient dans un organisme particulièrement sensible aux mycobactéries. Ainsi, nous avons vu que les lésions staphylococciques prédominaient au niveau des reins, alors que les mycobactéries utilisées atteignaient les poumons et la rate des animaux, puis les reins, dans un pourcentage plus faible.

3) *Le pouvoir hémolytique.*

Nous l'avons recherché sur des globules de lapin, la « toxine » étant diluée au 1/10^e.

Dans un tube à hémolyse, 1 cc de cette dilution est mis en présence de quelques gouttes de sang de lapin. Après agitation, les tubes sont placés une heure à l'étuve, puis une heure à la température du laboratoire. Dans ces conditions, nos « toxines » se sont révélées hémolytiques.

Comme les autres, cette étude du pouvoir hémolytique est bien incomplète ; nous n'avons point cherché à déterminer la dose minima hémolytique : celle dont le taux de dilution le plus faible provoque l'hémolyse totale des globules de lapin.

Nous voulions simplement savoir si nos « toxines » étaient ou non hémolytiques.

Possédant un pouvoir nécrosant, un pouvoir léthal, un pouvoir hémolytique, nos « toxines » pouvaient donc être utilisées dans la suite de notre expérimentation. Le seul obstacle, et nous l'avons signalé, fut de fabriquer de nouveaux échantillonnages au bout de quatre mois, pour éviter une trop grande baisse d'activité due au vieillissement des filtrats.

EXPERIMENTATION PERSONNELLE

— Suivant la technique précédemment décrite, nous avons recherché l'action de nos différentes « toxines » vis-à-vis des mycobactéries.

— Nous avons utilisé 3 « toxines » : A. B. C. Chaque toxine résultait du groupement de 2 filtrats de souches différentes (ainsi la « toxine » A groupait les filtrats des souches I et II).

— Successivement, chacune de ces « toxines » fut inoculée à 6 séries d'animaux recevant chacune des mycobactéries différentes.

— Les résultats de l'expérimentation sont groupés dans des tableaux comportant : la survie des animaux, les examens directs et les cultures positives.

N.B. — Les cultures stériles ou contaminées ont été considérées comme négatives.

Dans nos tableaux nous avons utilisé les abréviations suivantes :

— TEM. = souris témoins.

— TR. = souris traitées.

— TEM. M. 10^e J. = souris témoin morte au 10^e jour de l'expérience.

— TEM. S. 10^e J. = souris témoin sacrifiée au 10^e jour.

— TR. M. 70^e J. = souris traitée morte au 70^e J.

— TR. S. 80^e J. = souris traitée sacrifiée au 80^e jour.

CHAPITRE V

EXPERIENCE AVEC LA « TOXINE » A

EXPERIENCE DU 7 FEVRIER 1964

- Souche Bo. : Myc. tuberculosis variété hominis.
- 12 souris Swiss recevant toutes la mycobactérie.
- Voie d'introduction de la mycobactérie : Intra-veineuse : 0,5 ml d'une dilution au 1/100^e.
- Mort de 2 souris dans les suites immédiates de l'injection.
- Restaient donc 10 souris réparties en :
 - 4 TEM, qui n'ont reçu qu'une injection de mycobactéries.
 - 6 TR, recevant en plus de la mycobactérie, à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » A en sous-cutanée, au niveau de la patte postérieure droite. Chaque injection était de 0,1 ml de « toxine ».

RESULTATS D'APRES LE TABLEAU CI-CONTRE

I) INDICE DE SURVIE.

- Au 122^e jour de l'expérience mort de tous les TEM.
- Au 150^e jour de l'expérience mort de tous les TR.

Indice de survie en faveur des TR.

II) INDICE DES EXAMENS DIRECTS.

- TEM. = 4/9 ou 44 % d'examens positifs.
- TR. = 16/18 ou 88 % d'examens positifs.

Indice des examens directs en faveur des TR.

III) INDICE DES CULTURES.

- TEM. = 16/18 ou 88 % des cultures positives.
- TR. = 32/36 ou 88 % des cultures positives.

Indice des cultures égal pour les TEM. et les TR.

SURVIE	EXAMENS DIRECTS			CULTURES					
	RATE	REIN	POUMON	RATE		REIN		POUMON	
				acide	cycloh.	acide	cycloh.	acide	cycloh.
TEM M. 3° J.	0	0	0	0	0	+	+	+	+
TEM M. 80° J.	Autopsie impossible à pratiquer								
TEM M. 120° J.	++	+++	++	+	+	+	+	+	+
TEM M. 122° J.	0	0	++++	+	+	+	+	+	+
TR M. 17° J.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TR M. 40° J.	+++	+	++++	+	+	+	+	+	+
TR M. 43° J.	+	++	++++	+	+	+	+	+	+
TR M. 140° J.	+	+++	++++	0	0	+	+	+	+
TR M. 140° J.	++	++++	++++	+	0	+	+	+	+
TR M. 143° J.	0	0	++++	0	+	+	+	+	+

EXPERIENCE DU 10 FEVRIER 1964

- Souche Bo. : Myc. tuberculosis variété hominis.
- 10 souris ML. recevant toutes la mycobactérie.
- Voie d'introduction de la mycobactérie : Intra-veineuse : 0,5 ml d'une dilution au 1/100°.
- Les animaux sont partagés en :
 - 5 TEM. qui n'ont reçu qu'une injection de mycobactéries.
 - 5 TR. recevant en plus de la mycobactéries, à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » A en sous-cutanée au niveau de la patte postérieure droite. Chaque injection était de 0,1 ml de « toxine ».

RESULTATS D'APRES LE TABLEAU CI-CONTRE

I) INDICE DE SURVIE.

- Au 106° jour de l'expérience mort de tous les TEM.
- Au 120° jour de l'expérience mort de tous les TR.

Indice de survie en faveur des TR.

II) INDICE DES EXAMENS DIRECTS.

- TEM. = 2/15 ou 13,3 % d'examens positifs.
- TR. = 4/12 ou 33,3 % d'examens positifs.

Indice des examens directs en faveur des TR.

III) INDICE DES CULTURES.

- TEM. = 14/30 ou 46 % de cultures positives.
- TR. = 16/24 ou 67 % de cultures positives.

Indice des cultures en faveur des TR.

SURVIE	EXAMENS DIRECTS			CULTURES					
	RATE	REIN	POUMON	RATE		REIN		POUMON	
				acide	cycloh.	acide	cycloh.	acide	cycloh.
TEM M. 2° J.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEM M. 70° J.	0	0	0	+	+	+	+	+	0
TEM M. 105° J.	0	0	0	0	0	+	0	0	+
TEM M. 106° J.	0	0	++	0	0	+	+	+	+
TEM M. 106° J.	0	0	++	+	+	+	0	0	+
TR M. 10° J.	+	0	++	+	+	+	+	+	+
TR M. 60° J.	0	0	0	+	+	0	0	+	+
TR M. 70° J.	0	0	+++	0	+	+	+	+	+
TR M. 85° J.	0	0	++	0	0	+	+	+	+
TR M. 120° J.	Autopsie impossible à pratiquer								

EXPERIENCE DU 17 FEVRIER 1964

- Souche Bo. : Myc. tuberculosis variété hominis.
- 10 souris ML. recevant toutes la mycobactérie.
- Voie d'introduction de la myco-bactérie : Intra-péritonéale : 0,5 ml d'une dilution au 1/100^e.
- Mort d'une souris dans les suites immédiates de l'injection.
- Restaient donc 9 souris réparties en :
 - 5 TEM. qui n'ont reçu qu'une injection de mycobactéries.
 - 4 TR. recevant en plus de la mycobactérie, à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » A en sous-cutanée au niveau de la patte postérieure droite. Chaque injection était de 0,1 ml de « toxine ».

RESULTATS D'APRES LE TABLEAU CI-CONTRE

I) INDICE DE SURVIE.

- Au 190^e jour de l'expérience mort des TEM.
- Au 170^e jour de l'expérience mort des TR.

Indice de survie en faveur des TEM.

II) INDICE DES EXAMENS DIRECTS.

- TEM. = 5/12 ou 41,5 % d'examens positifs.
- TR. = 0/12 ou 0 % d'examens positifs.

Indice des examens en faveur des TEM.

III) INDICE DES CULTURES.

- TEM. = 16/24 ou 67 % de cultures positives.
- TR. = 13/24 ou 54,5 % de cultures positives.

Indice des cultures en faveur des TEM.

SURVIE	EXAMENS DIRECTS			CULTURES					
	RATE	REIN	POUMON	RATE		REIN		POUMON	
				acide	cycloh.	acide	cycloh.	acide	cycloh.
TEM M. 40° J.	0	0	0	+	+	+	+	+	0
TEM M. 60° J.	0	0	0	+	0	0	0	0	+
TEM M. 130° J.	+	+	++++	+	+	+	+	+	+
TEM M. 150° J.	Autopsie impossible à pratiquer								
TEM M. 190° J.	++	0	++++	+	0	0	0	+	+
TR M. 50° J.	0	0	0	+	0	0	0	+	+
TR M. 71° J.	0	0	0	0	0	0	0	0	+
TR M. 132° J.	0	0	0	0	0	0	0	+	+
TR M. 170° J.	0	0	0	+	+	+	+	+	+

EXPERIENCE DU 25 FEVRIER 1964

- Souche Aba. : Myc. Kansasii.
- 10 souris ML. recevant toutes la mycobactérie.
- Voie d'introduction de la mycobactérie : Intra-péritonéale.
- Mort d'une souris dans les suites immédiates de l'injection.
- Restaient donc 9 souris réparties en :
 - 4 TEM. qui n'ont reçu qu'une injection de mycobactéries.
 - 5 TR. recevant en plus de la mycobactérie, à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » A en sous-cutanée au niveau de la patte postérieure droite. Chaque injection était de 0,1 ml de « toxine ».

RESULTATS D'APRES LE TABLEAU CI-CONTRE

I) INDICE DE SURVIE.

Au 200^e jour de l'expérience 2 TEM. et 1 TR. sont encore en vie. Ces animaux sont alors sacrifiés.

Indice de survie en faveur des TEM.

II) INDICE DES EXAMENS DIRECTS.

- TEM. = 2/12 ou 16,6 % d'examens positifs.
- TR. = 5/15 ou 33,3 % d'examens positifs.

Indice des examens directs en faveur des TR.

III) INDICE DES CULTURES.

- TEM. = 12/24 ou 50 % de cultures positives.
- TR. = 24/30 ou 80 % de cultures positives.

Indice des cultures en faveur des TR.

SURVIE	EXAMENS DIRECTS			CULTURES					
	RATE	REIN	POUMON	RATE		REIN		POUMON	
				acide	cycloh.	acide	cycloh.	acide	cycloh.
TEM M. 100° J.	0	0	0	+	0	+	0	+	0
TEM M. 150° J.	++++	0	0	+	+	+	0	+	0
TEM S. 200° J.	+	0	0	+	0	0	0	0	0
TEM S. 200° J.	0	0	0	+	0	+	+	0	+
TR M. 20° J.	0	0	+	+	+	+	+	+	+
TR M. 110° J.	0	0	+	+	+	+	+	+	+
TR M. 130° J.	++	0	++	+	+	+	+	+	+
TR M. 180° J.	0	0	0	+	+	+	0	0	+
TR S. 200° J.	0	+	0	0	0	+	0	0	+

EXPERIENCE DU 13 MARS 1964

- Souche Ramb. : Myc. Aquæ.
- 10 souris ML. recevant toutes la mycobactérie.
- Voie d'introduction de la mycobactérie : Intra-péritonéale : 0,5 ml d'une dilution au 1/100^e.
- Les animaux sont partagés en :
 - 5 TEM. qui n'ont reçu qu'une injection de mycobactérie.
 - 5 TR. recevant en plus de la mycobactérie, à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » A en sous-cutanée au niveau de la patte postérieure droite. Chaque injection était de 0,1 ml de « toxine ».

RESULTATS D'APRES LE TABLEAU CI-CONTRE

I) INDICE DE SURVIE.

— au 200^e jour de l'expérience mort de tous les TR., alors que 3 TEM. restaient en vie. Ces derniers ont été sacrifiés.

Indice de survie en faveur des TEM.

II) INDICE DES EXAMENS DIRECTS.

— TEM. = 9/15 ou 60 % d'examens positifs.

— TR. = 10/15 ou 62 % d'examens positifs.

Indice des examens directs légèrement en faveur des TR.

III) INDICE DES CULTURES.

— TEM. = 18/30 ou 60 % de cultures positives.

— TR. = 24/30 ou 80 % de cultures positives.

Indice des cultures en faveur des TR.

SURVIE	EXAMENS DIRECTS			CULTURES					
	RATE	REIN	POUMON	RATE		REIN		POUMON	
				acide	cycloh.	acide	cycloh.	acide	cycloh.
TEM M. 15° J.	++	0	+	0	+	+	+	0	+
TEM M. 15° J.	0	0	+	+	0	0	+	+	+
TEM S. 200° J.	0	+	0	+	0	+	+	+	+
TEM S. 200° J.	+	+	0	+	0	+	+	0	0
TEM S. 200° J.	+	+	+	0	+	+	+	+	0
TR M. 10° J.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TR M. 10° J.	++	0	+	+	+	+	+	+	+
TR M. 70° J.	0	0	+	+	0	+	0	+	+
TR M. 84° J.	+	++	+	+	+	+	+	+	+
TR M. 92° J.	0	0	+	0	0	0	0	+	+

EXPERIENCE DU 6 AVRIL 1964

- Souche Fern. : Myc. Kansasii.
- 10 souris Vienne.
- Voie d'introduction de la mycobactérie : Intra-péritonéale ; 0,5 ml d'une dilution au 1/100°.
- Les animaux sont répartis en :
 - 5 TEM. qui n'ont reçu qu'une injection de mycobactérie.
 - 5 TR. recevant en plus de la mycobactérie, à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » A en sous-cutanée au niveau de la patte postérieure droite. Chaque injection était de 0,1 ml de « toxine ».

RESULTATS D'APRES LE TABLEAU CI-CONTRE

I) INDICE DE SURVIE.

Au 200^e jour de l'expérience 1 TEM. et 1 TR. sont encore en vie. Par une erreur de laboratoire ces animaux n'ont pu être sacrifiés.

Indice de survie égal pour les TR. et les TEM.

II) INDICE DES EXAMENS DIRECTS.

- TEM. = 1/12 ou 8,3 % d'examens positifs.
- TR. = 4/12 ou 33 3 % d'examens positifs.

Indice des examens directs en faveur des TR.

III) INDICE DES CULTURES.

- TEM. = 11/24 ou 45,8 % de cultures positives.
- TR. = 17/24 ou 71 % de cultures positives.

Indice des cultures en faveur des TR.

SURVIE	EXAMENS DIRECTS			CULTURES					
	RATE	REIN	POUMON	RATE		REIN		POUMON	
				acide	cycloh.	acide	cycloh.	acide	cycloh.
TEM M. 55° J.	0	0	0	0	+	0	+	0	0
TEM M. 60° J.	0	0	0	+	0	0	0	+	0
TEM M. 60° J.	0	0	0	+	0	0	0	+	0
TEM M. 65° J.	+	0	0	+	+	+	+	0	+
TR M. 55° J.	0	0	0	0	0	0	0	+	0
TR M. 55° J.	0	0	0	+	0	+	+	+	0
TR M. 65° J.	+	++	+++	+	+	+	+	+	+
TR M. 70° J.	+	0	0	+	+	+	+	+	+

Résultats généraux de l'expérience conduite avec la « toxine » A

- Cette expérience porta sur 60 animaux répartis en 6 séries.
- Plusieurs types de mycobactéries furent utilisés :
 - Myc. tuberculosis var. hominis : souche Bo.
 - Myc. Kansasii : souches Fern. et Aba.
 - Myc. Aquæ : souche Ramb.
- 2 séries reçurent la mycobactérie par voie intra-veineuse ; 4 par la voie intra-péritonéale.
- Toutes les souris traitées reçurent, en plus de la mycobactérie, à 3 jours d'intervalle 3 injections de « toxine » A en sous-cutanée, au niveau de la patte postérieure droite.
- Pour les 6 séries les résultats de l'expérience sont groupés dans le tableau ci-dessous.

Séries	Survie en jours		Examens directs positifs		Cultures positives	
	TEM.	TR.	TEM.	TR.	TEM.	TR.
<i>Première série</i>						
Souche B. Myc. tuberculosis Inoculation intra-veineuse	0 à 122 J.	0 à 150 J.	44 %	88 %	88 %	88 %
<i>Deuxième série</i>						
Souche B. Myc. tuberculosis Inoculation intra-veineuse	0 à 106 J.	0 à 120 J.	13,3 %	33,3 %	46 %	67 %
<i>Troisième série</i>						
Souche B. Myc. tuberculosis Inoculation intra-péritonéale	0 à 190 J.	0 à 170 J.	41 %	0 %	67 %	54 %
<i>Quatrième série</i>	2 TEM	1 TR				
Souche Ab. Myc. Kansasii Inoculation intra-péritonéale	+ 200 J.	+ 200 J.	16 %	33 %	50 %	80 %
<i>Cinquième série</i>	3 TEM					
Souche Ramb. Myc. Aquæ Inoculation intra-péritonéale	+ 200 J.	0 à 90 J.	60 %	62 %	60 %	80 %
<i>Sixième série</i>	1 TEM	1 TR				
Souche Fern. Myc. Kansasii Inoculation intra-péritonéale	+ 200 J.	+ 200 J.	8,3 %	33,3 %	45,8 %	71 %
<i>Indice moyen total</i>			30,5 %	41,6 %	59,6 %	74 %

Si nous nous en tenons à la lecture de ces résultats, nous constatons que les animaux traités par la « toxine » staphylococcique A présentent :

— *a*) une survie inférieure aux animaux témoins qui n'ont reçu que la mycobactérie. Dans 3 séries, les TEM. ont une survie supérieure aux TR. ; dans les 2 autres séries il y a égalité ; une seule série est en faveur des TR. ;

— *b*) une plus grande richesse de bacilles à l'examen direct : 41,6 % contre 30,5 % pour les TEM. ;

— *c*) un indice de culture supérieur aux animaux témoins : 74 % contre 59 %. Cet indice de culture a d'ailleurs beaucoup plus de valeur que le précédent étant donné les nombreux facteurs « personnels » qui entrent dans la recherche des mycobactéries sur une lame.

CHAPITRE VI

EXPERIENCE AVEC LA « TOXINE » B

EXPERIENCE DU 16 MARS 1964

- Souche Ramb. : *Mycobacterium Aquæ*.
- 10 souris ML. recevant toutes la mycobactérie.
- Voie d'introduction de la mycobactérie : Intra-péritonéale : 0,5 ml d'une dilution au 1/100°.
- Les animaux sont partagés en :
 - 5 TEM. qui n'ont reçu qu'une injection de mycobactérie.
 - 5 TR. recevant en plus de la mycobactérie, à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » B en sous-cutanée au niveau de la patte postérieure droite. Chaque injection était de 0,1 ml de « toxine ».

RESULTATS D'APRES LE TABLEAU CI-CONTRE

I) INDICE DE SURVIE.

Au 150° jour de l'expérience, mort de tous les animaux ; mais mort beaucoup plus rapide des TR.

Indice de survie en faveur des TEM.

II) INDICE DES EXAMENS DIRECTS.

- TEM. = 2/12 ou 16,6 % d'examens positifs.
- TR. = 5/12 ou 41,6 % d'examens positifs.

Indice des examens directs en faveur des TR.

III) INDICE DES CULTURES.

- TEM. = 6/24 ou 25 % de cultures positives.
- TR. = 11/24 ou 45,8 % de cultures positives.

Indice des cultures en faveur des TR.

SURVIE	EXAMENS DIRECTS			CULTURES					
	RATE	REIN	POUMON	RATE		REIN		POUMON	
				acide	cycloh.	acide	cycloh.	acide	cycloh.
TEM. M. 15° J.	+	0	0	0	+	0	0	0	0
TEM. M. 30° J.	Autopsie impossible à pratiquer								
TEM. M. 30° J.	0	0	0	+	+	0	0	+	0
TEM. M. 150° J.	0	+	0	0	0	0	0	0	0
TEM. M. 150° J.	0	0	0	0	0	+	+	0	0
TR. M. 35° J.	0	0	0	+	+	+	+	+	+
TR. M. 50° J.	0	+	+	0	0	+	0	0	0
TR. M. 72° J.	+	+	0	0	0	0	0	+	+
TR. M. 90° J.	0	0	+	0	0	+	+	0	0
TR. M. 100° J.	Autopsie impossible à pratiquer								

EXPERIENCE DU 19 MARS 1964

- Souche Ramb. : *Mycobacterium Aquæ*.
- 10 souris ML. recevant toutes la mycobactérie.
- Voie d'introduction de la mycobactérie : Intra-péritonéale .
0,5 ml d'une dilution au 1/100°.
- Les animaux sont partagés en :
 - 5 TEM. qui n'ont reçu qu'une injection de mycobactérie.
 - 5 TR. recevant en plus de la mycobactérie, à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » B en sous-cutanée au niveau de la patte postérieure droite. Chaque injection était de 0,1 ml de « toxine ».

RESULTATS D'APRES LE TABLEAU CI-CONTRE

I) INDICE DE SURVIE.

Au 200^e jour de l'expérience, mort de tous les animaux. Cependant mort beaucoup plus rapide des TR.

Indice de survie en faveur des TEM.

II) INDICE DES EXAMENS DIRECTS.

- TEM. = 5/15 ou 33 % d'examens positifs.
- TR. = 6/15 ou 40 % d'examens positifs.

Indice des examens directs en faveur des TR.

III) INDICE DES CULTURES.

- TEM. = 15/30 ou 50 % de cultures positives.
- TR. = 27/30 ou 90 % de cultures positives.

Indice des cultures en faveur des TR.

SURVIE	EXAMENS DIRECTS			CULTURES					
	RATE	REIN	POUMON	RATE		REIN		POUMON	
				acide	cycloh.	acide	cycloh.	acide	cycloh.
TEM. M. 6° J.	++	0	+	0	+	+	+	+	+
TEM. M. 120° J.	+	0	+	+	0	+	+	+	+
TEM. M. 160° J.	0	0	0	+	0	0	+	0	+
TEM. M. 160° J.	0	0	0	+	+	0	0	0	0
TEM. M. 185° J.	+	0	0	0	0	0	0	0	0
TR. M. 15° J.	+	0	0	+	+	+	+	+	+
TR. M. 15° J.	++	0	0	+	+	+	+	+	+
TR. M. 92° J.	0	0	0	+	0	+	0	+	0
TR. M. 142° J.	+	0	+	+	+	+	+	+	+
TR. M. 142° J.	+	0	+	+	+	+	+	+	+

EXPERIENCE DU 16 AVRIL 1964

- Souche Aba. : *Mycobacterium Kansasi*.
- 10 souris Vienne recevant toutes la mycobactérie.
- Voie d'introduction de la mycobactérie : Intra-péritonéale : 0,5 ml d'une dilution au 1/100°.
- Les animaux sont partagés en :
 - 5 TEM. qui n'ont reçu qu'une injection de mycobactérie.
 - 5 TR. recevant en plus de la mycobactérie, à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » B en sous-cutanée au niveau de la patte postérieure droite. Chaque injection était de 0,1 ml de « toxine ».

RESULTATS DE L'EXPERIENCE D'APRES LE TABLEAU CI-CONTRE

I) INDICE DE SURVIE.

Au 160° jour de l'expérience, mort de tous les animaux.

Indice de survie identique pour les TEM. et les TR.

II) INDICE DES EXAMENS DIRECTS.

— TEM. = 4/12 ou 33 % d'examens positifs.

— TR. = 5/15 ou 32 % d'examens positifs.

Indice des examens directs légèrement en faveur des TEM.

III) INDICE DES CULTURES.

— TEM. = 7/24 ou 30 % de cultures positives.

— TR. = 13/30 ou 43,3 % de cultures positives.

Indice des cultures en faveur des TR.

SURVIE	EXAMENS DIRECTS			CULTURES					
	RATE	REIN	POUMON	RATE		REIN		POUMON	
				acide	cycloh.	acide	cycloh.	acide	cycloh.
TEM. M. 90° J.	0	0	+	+	0	+	0	+	0
TEM. M. 94° J.	++	0	0	+	+	0	0	0	0
TEM. M. 100° J.	Autopsie impossible à pratiquer								
TEM. M. 110° J.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEM. M. 150° J.	0	+	+	+	0	0	+	0	0
TR. M. 20° J.	0	0	+	+	+	+	+	+	+
TR. M. 110° J.	0	0	+	+	+	+	0	0	+
TR. M. 150° J.	++	0	0	0	0	0	0	0	0
TR. M. 150° J.	0	0	0	0	0	+	+	0	0
TR. M. 160° J.	0	+	+	+	0	0	0	0	0

EXPERIENCE DU 20 AVRIL 1964

- Souche Ab. : *Mycobacterium Kansasii*.
- 10 souris ML. recevant toutes la mycobactérie.
- Voie d'introduction de la mycobactérie : Intra-péritonéale : 0,5 ml d'une dilution au 1/100°.
- Les animaux sont répartis en :
 - 5 TEM. qui n'ont reçu qu'une injection de mycobactérie.
 - 5 TR. recevant en plus de la mycobactérie, à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » B en sous-cutanée au niveau de la patte postérieure droite. Chaque injection était de 0,1 ml de « toxine ».

RESULTATS D'APRES LE TABLEAU CI-CONTRE

I) INDICE DE SURVIE.

Au 150° jour de l'extérieance, 1 seul TEM. survivait. Cet animal a été sacrifié.

Indice de survie en faveur des TEM.

II) INDICE DES EXAMENS DIRECTS.

— TEM. = 1/15 ou 0,6 % d'examens directs.

— TR. = 3/15 ou 20 % d'examens positifs.

Indice des examens directs en faveur des TR.

III) INDICE DES CULTURES.

— TEM. = 5/30 ou 16,6 % de cultures positives.

— TR. = 25/30 ou 83,3 % de cultures positives.

Indice des cultures en faveur des TR.

SURVIE	EXAMENS DIRECTS			CULTURES					
	RATE	REIN	POUMON	RATE		REIN		POUMON	
				acide	cycloh.	acide	cycloh.	acide	cycloh.
TEM. M. 21° J.	++	0	0	+	+	0	0	0	0
TEM. M. 21° J.	0	0	0	+	+	0	0	0	+
TEM. M. 33° J.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEM. M. 90° J.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEM. S. 150° J.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TR. M. 42° J.	0	0	0	+	+	+	+	+	+
TR. M. 55° J.	0	0	0	+	+	+	+	+	+
TR. M. 90° J.	+++	0	0	+	+	0	+	+	0
TR. M. 120° J.	++	0	++	+	+	+	+	+	+
TR. M. 130° J.	0	0	0	0	+	0	+	+	+

EXPERIENCE DU 3 AOUT 1964

- Souche Char. : *Mycobacterium Kansasii*.
- 10 souris ML. recevant toute la mycobactérie.
- Voie d'introduction de la mycobactérie : Intra-péritonéale : 0,5 ml d'une dilution au 1/100°.
- Les animaux sont répartis en
 - 5 TEM. qui n'ont reçu que la mycobactérie.
 - 5 TR. recevant en plus de la mycobactérie, à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » B en sous-cutanée au niveau de la patte postérieure droite. Chaque injection était de 0,1 ml de « toxine ».

RESULTATS D'APRES LE TABLEAU CI-CONTRE

I) INDICE DE SURVIE.

Au 25° jour de l'expérience, tous les animaux étaient morts. (Nous avons repris cette souche dans une expérience ultérieure conduite avec la « toxine » C. La survie des animaux fut tout aussi brève.)

Indice de survie identique pour les TEM. et les TR.

II) INDICE DES EXAMENS DIRECTS.

- TEM. = 0/15, aucun examen positif.
- TR. = 2/15 ou 13,3 % d'examens positifs.

Indice des examens directs en faveur des TR.

III) INDICE DES CULTURES.

- TEM. = 13/20 ou 40,3 % de cultures positives.
- TR. = 21/30 ou 70 % de cultures positives.

Indice des cultures en faveur des TR.

SURVIE	EXAMENS DIRECTS			CULTURES					
	RATE	REIN	POUMON	RATE		REIN		POUMON	
				acide	cycloh.	acide	cycloh.	acide	cycloh.
TEM. M. 5° J.	0	0	0	0	+	0	+	+	+
TEM. M. 15° J.	0	0	0	0	0	+	0	0	0
TEM. M. 20° J.	0	0	0	+	0	+	+	+	+
TEM. M. 20° J.	0	0	0	0	+	+	+	0	0
TEM. M. 25° J.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TR. M. 14° J.	0	0	0	+	+	+	0	+	+
TR. M. 14° J.	0	0	0	0	+	0	+	0	0
TR. M. 14° J.	0	0	0	+	+	+	+	+	+
TR. M. 20° J.	+	0	+	+	+	+	0	+	+
TR. M. 25° J.	0	0	0	0	+	+	0	+	0

EXPERIENCE DU 3 AOUT 1964

- Souche Char. : *Mycobacterium Kansasii*.
- 10 souris ML. recevant toute la mycobactérie.
- Voie d'introduction de la mycobactérie : Intra-péritonéale : 0.5 ml d'une dilution au 1/100^e.
- Les animaux sont répartis en :
 - 5 TEM. qui n'ont reçu que la mycobactérie.
 - 5 TR. recevant en plus de la mycobactérie, à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » B en sous-cutanée au niveau de la patte postérieure droite. Chaque injection était de 0,1 ml de « toxine ».

RESULTATS D'APRES LE TABLEAU CI-CONTRE

I) INDICE DE SURVIE.

Au 25^e jour de l'expérience, tous les animaux étaient morts. (Nous avons repris cette souche dans une expérience ultérieure conduite avec la « toxine » C. La survie des animaux fut tout aussi brève.)

Indice de survie identique pour les TEM. et les TR.

II) INDICE DES EXAMENS DIRECTS.

- TEM. = 0/15, aucun examen positif.
- TR. = 2/15 ou 13,3 % d'examens positifs.

Indice des examens directs en faveur des TR.

III) INDICE DES CULTURES.

- TEM. = 13/20 ou 40,3 % de cultures positives.
- TR. = 21/30 ou 70 % de cultures positives.

Indice des cultures en faveur des TR.

DATE	EXAMENS DIRECTS			CULTURES					
	RATE	REIN	POUMON	PATE		REIN		POUMON	
				acide	cycloh.	acide	cycloh.	acide	cycloh.
TEM. M. 5° J.	0	0	0	0	+	0	+	+	+
TEM. M. 15° J.	0	0	0	0	0	+	0	0	0
TEM. M. 20° J.	0	0	0	+	0	+	+	+	+
TEM. M. 25° J.	0	0	0	0	+	+	+	0	0
TEM. M. 25° J.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TR. M. 14° J.	0	0	0	+	+	+	0	+	+
TR. M. 18° J.	0	0	0	0	+	0	+	0	0
TR. M. 18° J.	0	0	0	+	+	+	+	+	+
TR. M. 20° J.	+	0	+	+	+	+	0	+	+
TR. M. 25° J.	0	0	0	0	+	+	0	+	0

Résultats généraux de l'expérience conduite avec la « toxine » B

- Cette expérience porta sur 60 animaux répartis en 6 séries.
- 2 types de mycobactéries atypiques furent utilisés :
 - Myc. Kansasii : souches Char. ; Aba. ; Gor.
 - Myc. Aquæ : souche Ramb.
- Toutes les séries reçurent la mycobactérie par voie intra-péritonéale : 0,5 ml d'une inoculum dilué au 1/100°.
- Toutes les souris traitées reçurent, en plus de la mycobactérie, à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » B en sous-cutanée au niveau de la patte postérieure droite.
- Pour les 6 séries les résultats sont groupés dans le tableau ci-dessous.

Séries	Survie		Examens directs positifs		Cultures positives	
	TEM.	TR.	TEM.	TR.	TEM.	TR.
<i>Première série</i> Souche Ramb. Myc. Aquæ Inoculation intra-péritonéale	0 à 150 J.	0 à 100 J.	16,6 %	41,6 %	25 %	45 %
<i>Deuxième série</i> Souche Ramb. Myc. Aquæ Inoculation intra-péritonéale	0 à 185 J.	0 à 142 J.	33 %	40 %	50 %	90 %
<i>Troisième série</i> Souche Aba. Myc. Kansasii Inoculation intra-péritonéale	0 à 150 J.	0 à 160 J.	33 %	32 %	30 %	42 %
<i>Quatrième série</i> Souche Aba. Myc. Kansasii Inoculation intra-péritonéale	1 TEM + 150 J.	0 à 130 J.	0,6 %	20 %	16,6 %	83 %
<i>Cinquième série</i> Souche Gor. Myc. Kansasii Inoculation intra-péritonéale	1 TEM + 150 J.	2 TR + 150 J.	0,6 %	33 %	40,3 %	70 %
<i>Sixième série</i> Souche Char. Myc. Kansasii Inoculation intra-péritonéale	0 à 25 J.	0 à 25 J.	0 %	13,3 %	40,3 %	70 %
<i>Indice moyen total</i>			14 %	30 %	33,6 %	66,6 %

Tout comme pour la série A les animaux traités par la « toxine » staphylococcique B présentent :

— a) une survie inférieure aux animaux témoins (dans 3 séries, les TEM. ont une survie supérieure aux TR. ; dans 2 séries il y a égalité ; une seule série est en faveur des T.R.) ;

— b) une plus grande richesse de bacilles à l'examen direct : 30 % contre 14 % pour les TEM. ;

— c) un indice de culture supérieur aux animaux témoins : 66,6 % contre 33,6 %.

CHAPITRE VII

EXPERIENCE AVEC LA « TOXINE » C

EXPERIENCE DU 5 MAI 1964

- Souche Sim. : Myc. Kansasi.
- 10 souris ML. recevant toutes la mycobactérie.
- Voie d'introduction de la mycobactérie : Intra-péritonéale : 0,5 ml d'une dilution au 1/100°.
- Les animaux sont répartis en :
 - 5 TEM. qui n'ont reçu que la mycobactérie.
 - 5 TR. recevant en plus de la mycobactérie, à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » C en sous-cutanée au niveau de la patte postérieure droite. Chaque injection était de 0,1 ml de « toxine ».

RESULTATS D'APRES LE TABLEAU CI-CONTRE

I) INDICE DE SURVIE.

Au 150° jour de l'expérience, les animaux survivants furent sacrifiés. Restaient alors les 5 TEM. et 4 TR.

Indice de survie en faveur des TEM.

II) INDICE DES EXAMENS DIRECTS.

- TEM. = 2/15 ou 13,3 % d'examens positifs.
- TR. = 4/13 ou 30,7 % d'examens positifs.

Indice des examens directs en faveur des TR.

III) INDICE DES CULTURES.

- TEM. = 17/30 ou 56,6 % de cultures positives.
- TR. = 22/28 ou 78,5 % de cultures positives.

Indice des cultures en faveur des TR.

SURVIE	EXAMENS DIRECTS			CULTURES					
	RATE	RATE	POUMON	RATE		REIN		POUMON	
				acide	cycloh.	acide	cycloh.	acide	cycloh.
TEM. S. 150° J.	0	0	0	+	+	0	0	+	0
TEM. S. 150° J.	0	0	0	+	+	0	0	+	+
TEM. S. 150° J.	0	+	0	0	0	+	0	0	+
TEM. S. 150° J.	0	0	0	+	+	+	+	+	+
TEM. S. 150° J.	0	0	+	0	+	0	0	+	0
TR. M. 150° J.	pas prélèv.	0	pas prélèv.			+	+		
TR. M. 121° J.	0	0	0	+	+	+	+	+	+
TR. S. 150° J.	0	+	+	+	+	+	+	+	0
TR. S. 150° J.	0	+	0	+	+	0	0	+	+
TR. S. 150° J.	0	0	+	+	+	0	0	+	0

EXPERIENCE DU 16 JUIN 1964

- Souche Gor. : Myc. *Kansasii*.
- 10 souris ML. recevant toutes la mycobactérie.
- Voie d'introduction de la mycobactérie : Intra-péritonéale : 0,5 ml d'une dilution au 1/100°.
- Les animaux sont répartis en :
 - 5 TEM. qui n'ont reçu que la mycobactérie.
 - 5 TR. recevant en plus de la mycobactérie, à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » C en sous-cutanée au niveau de la patte postérieure droite. Chaque injection était de 0,1 ml de « toxine ».

RESULTATS D'APRES LE TABLEAU CI-CONTRE

I) INDICE DE SURVIE.

Au 120° jour de l'expérience, les animaux survivants furent sacrifiés. Restaient alors 4 TEM. et 3 TR.

Indice de survie en faveur des TEM.

II) INDICE DES EXAMENS DIRECTS.

— TEM. = 1/15 ou 0,6 % d'examens positifs.

— TR. = 3/15 ou 20 % d'examens positifs.

Indice des examens directs en faveur des TR.

III) INDICE DES CULTURES.

— TEM. = 18/30 ou 60 % de cultures positives.

— TR. = 28/30 ou 93,3 % de cultures positives.

Indice des cultures en faveur des TR.

SURVIE	EXAMENS DIRECTS			CULTURES					
	RATE	REIN	POUMON	REIN		REIN		POUMON	
				acide	cycloh.	acide	cycloh.	acide	cycloh.
TEM. M. 6° J.	0	0	0	+	+	+	0	+	+
TEM. S. 120° J.	+	0	0	0	+	+	0	0	+
TEM. S. 120° J.	0	0	0	0	0	+	+	0	0
TEM. S. 120° J.	0	0	0	+	+	0	0	+	0
TEM. S. 120° J.	0	0	0	0	0	+	+	+	+
TR. M. 10° J.	0	0	0	+	+	+	+	+	+
TR. M. 10° J.	0	0	0	+	+	0	0	+	+
TR. M. 120° J.	0	0	0	+	+	+	+	+	+
TR. S. 120° J.	0	0	0	+	+	+	+	+	+
TR. S. 120° J.	++	++	++++	+	+	+	+	+	+

EXPERIENCE DU 3 JUILLET 1964

- Souche X : Myc. Kansasii.
- 10 souris Vienne recevant toutes la mycobactérie.
- Voie d'introduction de la mycobactérie : Intra-péritonéale : 0,5 ml d'une dilution au 1/100°.
- Les animaux sont répartis en :
 - 5 TEM. qui n'ont reçu que la mycobactérie.
 - 5 TR. recevant en plus de la mycobactérie, à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » C en sous-cutanée au niveau de la patte postérieure droite. Chaque injection était de 0,1 ml de « toxine ».

RESULTATS D'APRES LE TABLEAU CI-CONTRE

I) INDICE DE SURVIE.

Au 100° jour de l'expérience, les animaux survivants furent sacrifiés. Restaient alors 3 TEM. et 4 TR.

Indice de survie en faveur des TR.

II) INDICE DES EXAMENS DIRECTS.

- TEM. = 2/14 ou 14,2 % d'examens positifs.
- TR. = 4/15 ou 26,6 % d'examens positifs.

Indice des examens directs en faveur des TR.

III) INDICE DES CULTURES.

- TEM. = 7/28 ou 25 % de cultures positives.
- TR. = 15/30 ou 50 % de cultures positives.

Indice des cultures en faveur des TR.

SURVIE	EXAMENS DIRECTS			CULTURES					
	RATE	REIN	POUMON	RATE		REIN		POUMON	
				acide	cycloh.	acide	cycloh.	acide	cycloh.
TEM. J. 5° J.	0	pas prélèv.	0	0	+			0	+
TEM. M. 7° J.	+	0	0	0	+	0	0	0	0
TEM. S. 100° J.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEM. S. 100° J.	+	0	0	+	+	0	0	+	0
TEM. S. 100° J.	0	0	0	0	0	+	+	0	0
TR. M. 7° J.	+	0	0	+	+	0	0	0	0
TR. S. 100° J.	0	0	+	0	0	+	0	+	+
TR. S. 100° J.	+	0	0	+	+	0	0	+	+
TR. S. 100° J.	0	0	+	+	+	0	0	+	+
TR. S. 100° J.	0	0	0	+	0	0	0	+	0

EXPERIENCE DU 3 AOUT 1964

- Souche Char. : Myc. Kansasi.
- 10 souris ML. recevant toutes la mycobactérie.
- Voie d'introduction de la mycobactérie : Intra-péritonéale : 0,5 ml d'une dilution au 1/100°.
- Les animaux sont répartis en :
 - 5 TEM. qui n'ont reçu que la mycobactérie.
 - 5 TR. recevant en plus de la mycobactérie, à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » C en sous-cutanée au niveau de la patte postérieure droite. Chaque injection était de 0,1 ml de « toxine ».

RESULTATS D'APRES LE TABLEAU CI-CONTRE

I) INDICE DE SURVIE.

Au 30° jour de l'expérience, tous les animaux étaient morts.

Indice de survie identique pour les TEM. et les TR.

II) INDICE DES EXAMENS DIRECTS.

— TEM. = 0/15, aucun examen positif.

— TR. = 0/15, aucun examen positif.

Indice des examens directs égal pour les TEM. et les TR.

III) INDICE DES CULTURES.

— TEM. = 13/30 ou 40,3 % de cultures positives.

— TR. = 15/30 ou 50 % de cultures positives.

Indice des cultures en faveur des TR.

SURVIE	EXAMENS DIRECTS			CULTURES					
	RATE	REIN	POUMON	RATE		REIN		POUMON	
				acide	cycloh.	acide	cycloh.	acide	cycloh.
TEM. M. 5° J.	0	0	0	0	+	0	+	+	+
TEM. M. 8° J.	0	0	0	0	0	0	+	0	0
TEM. M. 15° J.	0	0	0	+	0	+	+	+	+
TEM. M. 21° J.	0	0	0	0	+	+	+	0	0
TEM. M. 21° J.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TR. M. 4° J.	0	0	0	0	+	0	0	0	0
TR. M. 10° J.	0	0	0	0	+	+	0	+	0
TR. M. 13° J.	0	0	0	+	+	+	+	0	0
TR. M. 21° J.	0	0	0	+	0	+	+	0	0
TR. M. 29° J.	0	0	0	+	0	0	+	+	+

Résultats généraux de l'expérience conduite avec la « toxine » C

— Cette expérience porte sur 40 animaux répartis en 4 séries.

— 1 seul type de mycobactérie fut utilisé :

— Myc. Kansasii : souches Gor., Char., X. et Sim.

— Toutes les souris reçurent la mycobactérie par voie intra-péritonéale : 0,5 ml d'un inoculum dilué au 1/100^e.

— Toutes les souris traitées reçurent, en plus de la mycobactérie, à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » C en sous-cutanée au niveau de la patte postérieure droite.

— Pour les 4 séries, les résultats sont groupés dans le tableau ci-dessous.

SÉRIES	SURVIE		Examens directs positifs		Cultures positives	
	TEM.	TR.	TEM.	TR.	TEM.	TR.
<i>Première série :</i>	5 TEM.	4 TR.				
Souche Sim. Myc. Kansasii Inoculation intra-péritonéale	+150 J.	+150 J.	13,3 %	80,7 %	50,6 %	78,5 %
<i>Deuxième série :</i>	4 TEM.	3 TR.				
Souche Gor. Myc. Kansasii Inoculation intra-péritonéale	+120 J.	+120 J.	0,6 %	20 %	60 %	93,3 %
<i>Troisième série :</i>	3 TEM.	4 TR.				
Souche X. Myc. Kansasii Inoculation intra-péritonéale	+100 J.	+100 J.	14,2 %	26,6 %	25 %	50 %
<i>Quatrième série :</i>						
Souche Char. Myc. Kansasii Inoculation intra-péritonéale	0 à 30 J.	0 à 30 J.	0 %	0 %	40 %	50 %
<i>Indice moyen total</i>			7 %	20 %	44 %	67,5 %

A la lecture de ces résultats, nous constatons que les animaux traités par la « toxine » staphylococcique C, présentent :

— une survie inférieure aux animaux témoins (dans deux séries les TEM. ont une survie supérieure aux TR. ; dans une série il y a égalité ; une seule série est en faveur des TR.) ;

— une plus grande richesse de bacilles à l'examen direct des viscères : 20 % contre 7 % pour les TEM. ;

— un indice de cultures supérieur à celui des animaux témoins : 67,5 % contre 44 % pour les TEM.

Cette expérimentation avec la « toxine » C ne comprend que 4 séries car certains résultats de culture nous sont parvenus beaucoup trop tard. En particulier dans deux autres séries, nous étudions l'action de la « toxine » C vis-à-vis de la souche EV 40 (Myc. *Aquæa*). A simple titre indicatif les résultats des examens directs étaient encore en faveur des animaux traités.

CHAPITRE VIII

RESULTATS GENERAUX DES 3 EXPERIMENTATIONS

— Nous avons inoculé à 16 séries de souris 9 souches différentes de mycobactéries (1 souche de *Myc. tuberculosis* variété *hominis* et 8 souches de mycobactéries non tuberculeuses).

— Les souris appartenaient à 3 lignées de souris blanches : ML, Swiss et Vienne.

— Dans trois chapitres différents, nous avons cherché à étudier tour à tour l'action des « toxines » A, B, puis C, vis-à-vis de diverses souches de mycobactéries.

— Dans chaque série, les animaux étaient partagés en :

— 5 TEM. recevant la seule injection de mycobactérie (0,5 ml en intra-péritonéale dans la très grande majorité des cas).

— 5 TR. recevant, en plus de la mycobactérie, 3 injections de « toxine » en sous-cutanée, chaque injection étant de 0,1 ml.

— Sur chaque souris morte ou sacrifiée, nous prélevions la rate, les reins et les poumons. Chaque prélèvement était divisé en 3 portions : une pour examen direct, deux pour ensemencement sur deux milieux de culture différents, après traitement par l'acide sulfurique pour l'une et par le cyclohexanium pour l'autre.

— Ne tenant compte que des pourcentages de positivité des examens directs et des cultures, les résultats d'ensemble peuvent se schématiser de la façon suivante :

TOXINES	% des examens directs positifs		% des cultures positives	
	TEM.	TR.	TEM.	TR.
Toxine A	30,5 %	41,6 %	59,6 %	74 %
Toxine B	14 %	30 %	33,6 %	66 %
Toxine C	7 %	20 %	44 %	67,5 %
<i>Indice moyen total</i> .	17 %	30 %	46 %	70 %

Dans un chapitre précédent, nous avons fait allusion à la thèse de Martinet consacrée à « L'étude de l'activité pathogène des mycobactéries chez la souris ». Une étude comparative entre ses résultats et les nôtres montrerait que nos animaux présentent un degré de contamination beaucoup moins important que les siens.

Pour essayer d'expliquer cette discordance entre les résultats, deux raisons nous semblent valables :

— La très faible quantité de chacune de nos inoculations par voie intra-péritonéale : 0,5 ml d'une souche de mycobactérie diluée au 1/100^e (c'est-à-dire 1 mgr de culture pure diluée au 1/100^e) ; et les repiquages successifs des souches, cause d'une diminution de leur virulence.

Si dans l'ensemble nos examens directs et nos cultures présentent un taux de positivité inférieur à celui obtenu par Martinet, il est un caractère que nous retrouvons tout au long de nos trois expérimentations avec les « toxines » A, B et C ; une différence de positivité d'environ 15 % pour les examens directs et 24 % pour les cultures se manifeste pour les animaux traités.

A la lecture de ces résultats, il semblerait donc que nos « toxines » staphylococciques augmentent le pouvoir pathogène des mycobactéries. Ce phénomène pourrait s'expliquer par une modification du système réticulo-endothélial, dans le sens d'une déficience immunitaire due aux « toxines » staphylococciques. Tout semble se passer comme si les animaux témoins, apparemment vierges de tout autre affection concomitante, possédaient un système réticulo-endothélial intact qui leur permet de mobiliser toutes leurs défenses immunitaires contre l'infection tuberculeuse expérimentale. Les animaux traités, par contre, auraient leur système réticulo-endothélial mobilisé par la « toxine » staphylococcique ; cette mobilisation du système réticulo-endothélial entraînerait une déficience immunitaire expliquant la plus grande richesse des bacilles à l'examen direct et le plus grand nombre de cultures positives.

Ces résultats pourraient d'ailleurs se rattacher à ceux obtenus par Dubos en 1956, lorsqu'il étudia « Les modifications de la sensibilité des animaux aux infections bactériennes ». Cette expérience, que nous avons décrite dans notre premier chapi-

tre, montrait que l'injection immédiate du produit virulent après le matériel endotoxique, conditionnait la sensibilité de l'animal à l'infection, alors qu'un intervalle de temps beaucoup plus important entre les deux injections, conditionnait la résistance de l'animal à l'infection.

On excusera ces essais expérimentaux, d'autres expériences conduites avec d'autres toxines (celles des entérobactéries en particulier) devraient permettre d'obtenir des résultats beaucoup plus intéressants.

CONCLUSIONS

I. — Au cours de l'évolution d'une mycobactériose expérimentale, il faut tenir compte de certains facteurs déprimant le système réticulo-endothélial. Nous avons voulu étudier l'activité des substances sécrétées par les staphylocoques (substances qualifiées de « toxines ») et voir si l'injection de ces « toxines » à la souris modifiait l'évolution de la tuberculose expérimentale. Comme critères de modification de l'évolution de la tuberculose, nous avons choisi : l'étude de la survie moyenne des animaux, la recherche des bacilles au niveau de la rate, du rein et des poumons, et les résultats des cultures de ces organes.

II. — Deux types de mycobactéries furent utilisés dans notre expérimentation :

— *Myc. tuberculosis* variété *hominis*.

— Des mycobactéries non tuberculeuses (c'est-à-dire répondant à des espèces autres que *Myc. tuberculosis*) retirées de produits pathologiques humains ou animaux. L'ensemble de ces mycobactéries non tuberculeuses correspondait à deux espèces différentes :

— *Myc. Kansasii*.

— *Myc. Aquæ*.

Deux séries reçurent la mycobactérie par voie intra-veineuse ; toutes les autres furent inoculées par voie intra-péritonéale à raison de 0,5 ml par injection.

III. — Nous avons préparé nos « toxines » staphylococciques par ensemencement sur eau peptonée ordinaire de six souches de staphylocoques pathogènes de provenance humaine. Les souches restent neuf jours à l'étuve, le produit de leur filtration est conservé à la glacière. Nous avons ainsi utilisé trois « toxines » dénommées : A, B et C. Chaque « toxine » groupait deux filtrats. Ainsi la « toxine » A résultait de l'addition des filtrats des souches I et II. Il est bien évident que ces extraits de cultu-

res filtrées ne correspondaient pas à des toxines pures, mais à un ensemble de sécrétions enzymatiques dont nous n'avons pas cherché à connaître la composition exacte ni les effets physiologiques précis.

IV. — Notre expérimentation personnelle comprend trois parties. Dans chacune, nous avons étudié l'action d'une « toxine » vis-à-vis de différentes souches de mycobactéries : six en moyenne.

Chacune de nos séries groupait 10 animaux répartis en 5 témoins et 5 traités, conservés dans le même bocal et donc soumis aux mêmes conditions d'habitation, d'insolation et de nourriture.

- Les 5 témoins recevaient la seule injection de mycobactérie.
- Les 5 traités recevaient, en plus de la mycobactérie et à 3 jours d'intervalle chacune, 3 injections de « toxine » staphylococcique en sous-cutanée au niveau de la patte postérieure droite. Chaque injection était de 0.1 ml de « toxine » staphylococcique.

V. — D'une façon générale, nous avons constaté pour les animaux traités :

- Une survie inférieure aux animaux témoins.
- Un indice de positivité des examens directs supérieur à celui des animaux témoins.
- Un indice de positivité des cultures supérieur à celui des animaux témoins.

Nous pensons que ces résultats s'expliquent par une déficience immunitaire chez les animaux traités ; déficience due à la mobilisation du système réticulo-endothélial par les « toxines » staphylococciques.

Vu :

Le Doyen,
J.-F. CIER

Vu :

Le Président de la Thèse,
MONNET.

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 24 Novembre 1964.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- ALBERT-WEIL (J.). — Les phénomènes d'allergie non spécifiques dans la tuberculose et les fièvres typhoïdes. Libr. Maloine, Paris, 1946.
- ANDERSEN (E.K.). — Studies on reproducibility in detecting a decline in protection during immunization against H. Pertussis infection, and on the effect of Pertussis immunization on the resistance of mice to heterologous infection. *Acta Path. et Microbiol. Scand.*, 1957, 40, 235.
- ASANO (M.), KUBOTA (Z.) et ITO. — The influence of superinfection of Pertussis on experimental tuberculosis. *Kekkaku*, 1960, 35, 300-301.
- ARNDT (W.F.), YOUNG (E.J.) et RITTS (R.E.). — Staphylococcal enhancement on susceptibility to bacterial infection in the mouse. *J. Infect. Dis.* 1962, 112, 255-263.
- BAS (J.A.) et HIGGINBOTHAM (R.D.). — Virulence of staphylococci in mice ; a comparison of three methods of challenge. *Tex. Rep. Biol. Med.*, 1960, 18, 364-378.
- BENACERRAF (B.), THORBECKE (G.J.) and JACOBY (D.). — Effect of Zymosan on endotoxin toxicity in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1959, 100, 796.
- BERNARD (E.), KRIS (B.) et LEQUAN SANG. — Grippe et tuberculose (avec une étude expérimentale chez la souris). *Rev. Tuberc.* (Paris), 1961, 26, 561-576.
- BIOZZI (G.), BENACERRAF (B.) and HALPERN (B.N.). — The effect of Salmonella typhi and its endotoxin on the phagocyte activity of the reticuloendothelial system in mice. *Brit. J. Exp. Path.*, 1955, 36, 226.
- BIOZZI (G.), BENACERRAF (B.), GRUMBACH (F.), HALPERN (B.N.), LEVADITI (J.) and RIST. — Etude de l'activité granulopexique du système réticuloendothélial au cours de l'infection tuberculeuse expérimentale de la souris. *Ann. Inst. Past.*, 1954, 87, 291.
- BIOZZI (G.), STIFFEL (C.) HALPERN (B.N.) et MOUTON (D.). — Recherche sur le mécanisme de l'immunité non spécifique produite par les mycobactéries. *Rev. Franç. Et. Cl. Biol.*, 1960, 5-9, 876.

- BIOZZI (G.) et BIER (O.G.). — Stimulation of the reticulo-endothelial system and resistance to infection. *Immunchem. Appr. Problem. Microbiol. (Symp.)*, 1961, 233-244.
- BOQUET (A.) et NÈGRE (L.). — Contribution à l'étude de l'infection tuberculeuse chez les petits rongeurs. *Ann. Inst. Pasteur*, 1921, 35, 142-150.
- BOQUET (A.), NÈGRE (L.) VALTIS (J.). — Sur l'allergie de la souris blanche et du rat tuberculeux. *Cr. Soc. Biol.*, 97, 1665-1667.
- BORBET (P.). — Contribution à l'étude de l'allergie non spécifique. *Cr. Soc. Biol.*, 1931, 106, 1251.
- BORREL (A.). — Cité par A. WEIL.
- BROWNING (Ch.) et GULBRANSEN (R.). — Studies of experimental tuberculosis in mice. The susceptibility of mice to inoculation with tubercle bacilli. *J. of Hygiene*, 1926, 25, 323-336.
- CONTART (M.). — Contribution à l'étude expérimentale des mycobactéries. *Thèse Doct. Vét.* Alfort, 1953.
- DEMAY DE GOUSTINE (F.). — Contribution à l'étude des caractères antigéniques des mycobactéries atypiques. *Thèse Méd.* Lyon, 1962.
- DEVULDER (B.). — Les infections humaines à mycobactéries atypiques. *Thèse Méd.* Lille 1962.
- DIENA (B.B.), WALLACE (R.) et GREENBERG (L.). — The effect of B.C.G. vaccination on the cutaneous infection of rabbits with « *Salmonella Typhi* ». *Canad. J. Microbiol.*, 1962, 8, 401-403.
- DUBOS (R.J.). — Biochemicals determinants of infection. *Bull. New-York Acad. Med.*, 31, 5.
- DUBOS (R.J.). — Effects of metabolic factors on the susceptibility of albino mice to experimental tuberculosis. *J. Exp. Med.*, 1955, 101, 59.
- DUBOS (R.J.). — Les variations de la susceptibilité à l'infection. Dans *Aux frontières de la microbiologie médicale*, 1961, 49-63.
- DUBOS (R.J.). — Staphylococci and infection immunity. *Amer. J. Dis. Child* 1963, 105, 643-645.
- DUBOS (R.J.) and MIDDLEBROCK (G.). — Media for tubercle bacilli. *Ann. Rev. Tuber.*, 1947, 56, 334.
- DUBOS (R.J.) and PIERCE (Ch.). — Differential characteristics in vitro and in vivo of several substrains of B.C.G. *Ann. Rev. Tuber.*, 1956, 74, 655.
- DUBOS (R.J.) and SCHAEGLER (R.W.). — Reversible changes in the susceptibility of mice to bacterial infections. *J. Exp. Med.*, 1956, 104, 53-67.

- DUBOS (R.J.) and SCHAEGLER (R.W.). — Effects of cellular constituents of mycobacteria on the resistance of mice to heterologous infections. I) Protective effects. II) Enhancement of infection. *J. Exp. Med.*, 1957 106, 703-720.
- DUBOS (R.J.) and SCHAEGLER (R.W.). — The effect of bacterial endotoxins on the water intake and body weight of mice. *J. Exp. Med.*, 1961, 113, 921-934.
- DUBOS (R.J.), WEISS (D.W.) and SCHAEGLER (R.W.). — Enhancing effect of adjuvants on the antituberculous immunity elicited in mice by methanol extracts of tubercle bacilli. *Ann. Rev. Tub.*, 1956, 73, 781.
- ELBERG (S.S.), SCHNEIDER (P.) and FONG (J.). — Cross immunity between *Brucella melitensis* and mycobacterium tuberculosis. Intra cellular behavior of *Brucella melitensis* in monocytes from vaccinated animals. *J. Exp. Med.*, 1957 106, 545.
- FIELD (T.E.), HOWARD (J.G.) et WHITBY (J.L.). — Studies on the rapid production of a non specific type of immunity to *Salmonella typhi* infection in mice. *J. Roy. Army. M. Corps*, 1955, 101, 324.
- GASTINEL (P.), FASQUELLE (R.) et BARBIER (P.). — *Eléments d'immunologie générale*. Masson édit., 1955.
- GASTINEL (P.), VAISMAN (A.) et DUNOYER (F.). — A propos de la tuberculose expérimentale de la souris. *Cr. Soc. Biol.*, 1956, 150 237-239.
- GERNEIX-RIEUX (C.), TACQUET (A.) et MACQUET (V.). — Etude du pouvoir pathogène des mycobactéries atypiques. Influence du virus grippal sur l'infection expérimentale. *Ann. Inst. Past. Lille*, 1958-1959, 10, 9-28.
- GERTIL (B.) et THOMAS (R.M.). — Experimental tuberculosis in mice. *J. Biol. et Med.*, 1940-1941, 13, 679.
- GLADSTONE (G.P.) et GLENDROSS (R.M.). — Growth and toxin production of staphylococci in cellophane sac in vivo. *Brit. J. Exp. Path.*, 1960, 41, 313-333.
- COUGEROT et WALKER. — Cités par A. WEIL.
- GRAY (D.F.) et JENNING (P.A.). — Allergy in experimental mouse tuberculosis. *Ann. Rev. Tub.*, 1955 72, 711.
- HALPERN (B.N.), BIOZZI (G.), GUERIN (M.), STIFFEL (C.) et MOUTON (M.). — Exaltation du pouvoir toxique d'Eberthella typhosa tuée chez la souris inoculée avec le B.C.G. Relation entre cette augmentation et l'état fonctionnel du S.R.E. *Cr. Soc. Biol. Paris*, 1958, 62, 899.
- HEILMAN (D.N.) et BERNTON (H.W.). — The effect of endotoxins on tissue culture of spleen of normal and tuberculin sensitive animals. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1961, 81, 862-871.

- HENDERSON (B.W.), LANCASTER (M.D.) PACKMAN (L.) and PEACOCK (S.). — The influence of a pre-existing respiratory infection on the course of another superimposed by the respiratory route. *Brit. J. Exp. Path.*, 1956, 37, 597.
- HOFFMAN (D.) et HENNRSSY (D.J.). — Comparative effects of intravenous, intramuscular and intraperitoneal administration to mice of control staphylococcal toxin NIH. *Canad. J. Microbiol.*, 1962, 8, 810-812.
- HOWARD (J.G.), BIOZZI (G.), HALPERN (B.N.) and STIFFEL (C.). — The effect of mycobacterium tuberculosis infection on the resistance of mice to bacterial endotoxin and Salmonella infection.
- JANOWIEC (M.) et TUZSINKA (B.). — Influence of various ways of infection on the course of experimental tuberculosis in white mice. *Guslica. Tuberc.*, 1962 30, 317-326.
- JENSEN (L.), NETER (E.), GORZINSKI (E.A.) et ANZAI (H.). — Studies on toxic products of staphylococcus. *Acta. Path. Microbiol. Scand.*, 1961, 53, 191-200.
- JULIANELLE (L.A.). — Experimental staphylococcal infection and passive protection. *J. Immunol.*, 1944, 48, 155.
- Purification of staphylococcal aloha-lysin. *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 1963, 41 219-229.
- KONDO. — Clinical and experimental study on mixed infection of tuberculosis lung. *Keikkaku*, 1960, 35, 429-430.
- KOURILSKY (R.), MERCIER (P.) et PILLET (J.). — Determination du pouvoir pathogène des staphylocoques. *Ann. Biol. Clin.*, 1949, 5-6, 173.
- KUMAR (S.) et LINDORFER (R.K.). — The characterization of staphylococcal toxins. I) The electrophoretic migration of the alpha hemolytic, dermonecrotic, lethal and leucocidal activities of toxins. II) The isolation and characterization of a homogeneous staphylococcal protein pressing alpha hemolytic lethal and leucocidal activities. *J. Exp. Med.*, 1962, 115-116, 1095-1116 et 1107-1115.
- LABORIE (R.). — Signification et portée immunologique et thérapeutique de l'allergie croisée tuberculinique, microbienne et mycosique. *Rev. Corps Santé Armées*, 1960, 1, 955-963.
- LABORIE (F.) et LABORIE (R.). — Sur la coexistence d'allergies tuberculinique, microbienne et mycosique, comme un groupe allergénique. *Rev. Path. Gén.*, 1960, 60 221-230.
- LANDY (M.). — Increased resistance to infection developed rapidly after administration of bacterial lipopolysaccharides. *Fed. Proc.*, 1956, 15, 598.
- LOMINSKY (I.), ARBUNOTT (J.P.) et SPENCE (J.B.). — Purification of staphylococcus alpha-toxin. *J. Path. Bact.*, 1950, 31, 5-13.

- LONG (E.R.). — Experimental mouse tuberculosis. *J. Bact.*, 1934, 27, 103-104.
- MADOFF (M.A.) et WEINSTEIN (H.). — Purification of staphylococcal alpha-hemolysin. *J. Bact.*, 1962, 83, 914-918.
- MARTINET (M.). — Contribution à l'étude de l'activité pathogène des mycobactéries chez la souris. *Thèse Méd.* Lyon, 1963.
- MILES (A.A.). — Reaction to bacterial invasion. *Lectures Scient. Basis. Med.*, 1953-1954, 3, 235.
- MOULIN (J.P.). — Contribution à l'étude de l'immunité non spécifique provoquée par l'inoculation de mycobactéries à l'animal. *Thèse Méd.* Lyon, 1962.
- MYASAKI (S.) et TAKARABE (M.). — On the production of staphylococcal alpha-toxin by schacking culture method. *Jap. J. Exp. Med.*, 1961, 31, 425-434.
- MATSUMOTO (M.) NAGATA (A.), ITO (J.) et Coll. — Pathogenicity of atypical acid fast mycobacteria for mice. *Kekkaku*, 1962, 37, 646.
- MERGENHAGEN (J.E.) et JENSEN (S.B.). — Specific induced resistance of mice to endotoxin. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.-Y.)*, 1962, 110, 139-142.
- MESROBEANU (Z.), ALEXENCO (E.) et MITRICA (N.). — Purification partielle de l'anatoxine et de la toxine staphylococcique alpha. *Arch. Roum. Path. Exp.*, 1960, 19, 211-220.
- NOUFFLARD (H.) et BERTEAUX (J.). — Utilisation de la souris pour le diagnostic bactériologique de la tuberculose. *Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol.*, 1956, 8, 869-876.
- NYKA (W.). — Enhancement of resistance to tuberculosis in mice infected experimentally with B. Abortus. *Am. Rev. Tuberc.*, 1957, 73, 251.
- PIERCE (Ch.), DUBOS (R.J.) and SCHAEGLER (W.H.). — Multiplication and survival of tubercle bacilli in the organs of mice. *J. Exp. Med.*, 1953, 97, 189.
- PILLET (J.). — Sur certains produits élaborés par les staphylocoques pathogènes. *Thèse Méd.* Paris, 1937.
- PULLINGER (E.J.). — The influence of tuberculosis upon the development of B. Abortus infection. *J. Hyg.*, 1936, 36, 4560.
- PULLINGER (E.J.). — Induced tissue resistance to brucella abortus infection. *J. Path. and Bact.*, 1938, 47, 413.
- ROWLEY (D.). — Stimulation of natural immunity to Eischerichia coli infections. *Lancet*, 1955, 268, 232.
- SCHAEGLER (R.W.) et DUBOS (R.J.). — The susceptibility of mice to bacterial endotoxins. *J. Exp. Med.*, 1961, 113, 559-570.
- SCHWARTZ (J.C.E.). — Contribution à l'étude de la toxine staphylococcique. *Thèse Méd.* Paris 1937.

- SELLERS (T.F.) et LEMAISTRE (C.A.). — Experimental staphylococcal infection in mice : observation on the effects of inoculum size. *J. Lab. Clin. Med.*, 1960, 55, 199-215.
- SMITH (J.M.) and DUBOS (R.J.). — The behavior of virulent and avirulent staphylococci in the tissues of normal mice. *J. Exp. Med.*, 1956, 103, 87.
- SMITH (J.M.), WILSON (A.P.), HAZARD (E.C.), HUMMER (E.K.) et DEWEY (M.E.). — Death from staphylococci in mice. *J. Infect. Dis.*, 1960, 107 369-378.
- SPORZINSKA (Z.) et MIERZEPEWASKA (H.). — Studies on alpha hemolysin produced by staphylococcus aureus. *Med. Dosw. Mikrobiol.* (résumé en anglais), 1963, 15, 101-112.
- STAMATIN (N.) et STAMATIN (L.). — Virulence des trois types de bacilles tuberculeux pour la souris. *Cr. Soc. Biol.*, 1939, 131, 511-514.
- STEWART (J.T.). — The pathogenesis of tuberculosis in mice infected intravenously with human tubercle bacilli. *Brit. J. Exp. Path.*, 1950, 31, 5-13.
- SUTER (E.). — Hyperreactivity to endotoxin in mice infected with B.C.G. Studies on the role of concomitant infection. *J. Immun.* 1962, 82, 377-381.
- SUTER (E.) et KIRSANOW (E.W.). — Hyperreactivity to endotoxin in mice infected with mycobacteria. Induction and elicitation of the lungs. *Immunology*, 1961, 4, 354-365.
- SUTER (E.) et WHILE (R.G.). — The response of the reticuloendothelial system to the infection of the « purified wax » and the lipopolysaccharide of tubercle bacilli. *Am. Rev. Tuberc.*, 1954, 70, 793.
- SUTER (E.), ULLMAN (G.E.) and HOFFMAN R.G. — Sensitivity of mice to endotoxin after vaccination with B.C.G. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1958, 99, 167.
- THAL et EGNER (R.). — The site of action of staphylococcus alpha-toxin. *J. Exp. Med.*, 1961 113, 67-82.
- USHIBA (D.), OZAWA, NYAKAYAMA, UJI-IBE A. — Pathogenicity of atypical mycobacteria for guinea pigs and mice. *Kekkaku* 1961, 36, 689-693.
- VALTIS (J.). — Sur l'infection tuberculeuse de la souris blanche. *Cr. Soc. Biol.*, 1927, 97, 1663-1665.
- VIALIER (J.), CAYRE (R.M.) et LANERY (R.). — Valeur et résultats de l'inoculation à la souris de mycobactéries. *Bull. Soc. Sci. Vét. de Lyon* 1963, 65, n° 2.
- VIALIER (J.) et Coll. — Etude bactériologique de trois souches de « Myc. Aquæ » isolées de la thélite nodulaire tuberculoïde de la vache laitière. *Bull. Soc. Sci. Vet. de Lyon* 1963, 65, n° 4.

- WEIS (D.W.) and DUBOS (R.J.). — Antituberculous immunity induced by methanol extracts of tubercle bacilli. Its enhancements by adjuvants. *J. Exp. Med.*, 1956, 103, 73.
- WIERGERHAUSEN (B.). — Sur la pharmacologie de la toxine staphylococcique. II) Activité hémolytique de la staphylolysine. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1962, 36, 174-192.
- WILLIAMS (C.A.) et DUBOS (R.J.). — Studies on fraction of methanol extracts of tubercle bacilli. I) Fractions which increase resistance to infection. *J. Exp. Med.*, 110, 981-1004.
- ZALAY (L.) KISS (I.), FURVESSY (J.) et DOBIAS (G.). — Die produktion eines hochwertigen staphylokokken toxins im fermentator. *Zbl. Bakt. Iabt. Orig.*, 1961, 183, 160-166.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
<i>Chapitre Premier</i> : Rappel de l'immunité non spécifique due aux mycobactéries	17
<i>Chap. II</i> : Choix des animaux et technique générale d'expérimentation	27
<i>Chap. III</i> : Les mycobactéries utilisées	33
<i>Chap. IV</i> : La toxine staphylococcique	41
EXPÉRIMENTATION PERSONNELLE	49
<i>Chap. V</i> : Expérience avec la « toxine A »	51
<i>Chap. VI</i> : Expérience avec la « toxine B »	67
<i>Chap. VII</i> : Expérience avec la « toxine C »	83
<i>Chap. VIII</i> : Résultats généraux des 3 expérimentations	95
CONCLUSIONS	101
BIBLIOGRAPHIE	103

